

Universität Leipzig  
Fakultät für Mathematik und Informatik  
Institut für Informatik

Computersimulation von morphologisch  
rekonstruierten Neuronen  
Parameterbestimmung und Analyse der  
dendritischen Informationsverarbeitung

Diplomarbeit

**vorgelegt von Conny Claus**

November 1998

Betreuer: Priv. Doz. Dr. A. Schierwagen

## Inhaltsverzeichnis

1. Einführung . . . . .	1
1.1. Problemstellung . . . . .	2
1.1.1. Parameterbestimmung . . . . .	3
1.1.2. Funktionale Charakterisierung . . . . .	4
1.1.2.1. Synapsen . . . . .	4
1.2. Colliculus superior . . . . .	7
2. Theoretische Grundlagen . . . . .	9
2.1. Lineare Kabeltheorie . . . . .	10
2.1.0.1. Elektrotonische Länge . . . . .	10
2.1.1. Compartmentmodellansatz . . . . .	11
2.2. Vorwärts-Rechnung . . . . .	11
2.3. Inverses Problem . . . . .	12
2.4. Funktionale Kenngrößen . . . . .	14
2.4.1. Abschwächung . . . . .	15
2.4.2. Methode der Momente . . . . .	15
2.4.2.1. Signalparameter . . . . .	16
2.4.2.2. Zeitfenster . . . . .	16
2.4.2.3. Verzögerung . . . . .	17
2.4.2.4. Effektivität und Effizienz . . . . .	18
3. Experimentelle Methoden und Datenbasis . . . . .	20
3.1. Experimente . . . . .	20
3.1.1. Generelle Vorgehensweise zur Bestimmung der Zeitkon-	
stanten . . . . .	21
3.1.1.1. Exponentielles Peeling . . . . .	21
3.1.2. Bestimmung der Zeitkonstanten . . . . .	22
3.1.3. Morphologische Rekonstruktion . . . . .	23
3.1.3.1. Schrumpfung . . . . .	23

3.1.4. Methoden . . . . .	23
3.1.4.1. Voltage Clamp . . . . .	24
3.1.4.2. Patch Clamp . . . . .	26
3.1.4.3. Current Clamp . . . . .	27
3.2. Datenbasis . . . . .	29
3.2.1. Ergebnisse der Messungen . . . . .	29
4. Verwendete Simulationssysteme . . . . .	31
4.1. NEURON . . . . .	31
4.1.1. Mathematische Basis . . . . .	32
4.2. MCR2NRN . . . . .	33
4.3. DENDRIT . . . . .	34
4.4. Statistische Datenauswertung . . . . .	34
5. Ergebnisse . . . . .	35
5.1. Morphologischer Vergleich . . . . .	35
5.1.1. Größe . . . . .	35
5.1.2. Morphotonische Größe . . . . .	36
5.1.3. Verzweigungen . . . . .	36
5.1.4. Verzweigungsexponenten . . . . .	38
5.2. Parameterbestimmung . . . . .	40
5.2.1. Uniformes Modell . . . . .	40
5.2.2. Nicht uniformes Modell . . . . .	41
5.3. Ergebnisse des Parameterfittens . . . . .	43
5.4. Grundlegende Probleme . . . . .	46
5.5. Funktionale Charakterisierung . . . . .	48
5.5.1. Abschwächung . . . . .	48
5.5.1.1. Berechnung . . . . .	48
5.5.1.2. Ergebnisse . . . . .	49
5.5.2. Verzögerung . . . . .	51

5.5.2.1. Berechnung . . . . .	51
5.5.2.2. Ergebnisse . . . . .	53
6. Zusammenfassung . . . . .	56
6.1. Morphologie . . . . .	56
6.2. Parameterbestimmung . . . . .	57
6.3. Abschwächungen . . . . .	59
6.4. Verzögerungen . . . . .	59
A. Ergebnisse der Parameterbestimmung . . . . .	66
B. Durchschnittliche Verzögerungen und Zeitfenster . . . . .	72
C. Graphische Darstellung der Abschwächungen und Verzögerungen . . . . .	80

**Kurzzusammenfassung**

Ziel dieser Arbeit ist es, die funktionellen Eigenschaften von sechs Zellen des Colliculus superior zu analysieren. Diese Zellen wurden morphologisch rekonstruiert, und die Werte des Eingangswiderstandes und der Membranzeitkonstanten gemessen. Aus diesen beiden Werten und der Morphologie der Zelle wurden die elektrischen Parameter der Zellen bestimmt. Für die dabei erhaltenen Parameterkombinationen wurden Abschwächungen und Verzögerungen von Signalen innerhalb der Zelle berechnet. Die dabei ermittelten Werte wurden miteinander verglichen, um festzustellen ob die Zellen in Gruppen entsprechend ihrer Morphologie und anatomischen Lage eingeteilt werden können. Aufgrund der erhaltenen Ergebnisse wurde weiterhin untersucht welche Art der Informationsverarbeitung diese Zellen durchführen können.

# Kapitel 1.

## Einführung

Die Funktion eines Neurons hängt davon ab, welche Signale es verarbeiten kann. Da noch nicht eindeutig geklärt werden konnte auf welche Weise Informationen in Nervenzellen kodiert werden, gibt es auch verschiedene Ansätze für den Code, der dieser Informationsverarbeitung zugrunde liegt. So könnte die Frequenz der Spikes oder aber der zeitliche Zusammenhang zwischen verschiedenen Inputs (d.h. der genaue Zeitpunkt zu dem der Spike auftritt) der Code sein. Neuronen, die die Frequenz der Spikes verarbeiten können heißen Integratoren. Der von ihnen verwendete Code wird als Ratenkode bezeichnet. Dabei wird in einem fest gewählten Zeitfenster über die Anzahl der Spikes gemittelt. Um genügend Spikes zu erfassen, muß das Zeitfenster groß genug gewählt werden. Damit erhält man die Spikeraten für die entsprechenden Zeitfenster. Das Neuron summiert dabei alle eingehenden Potentiale mit einem bestimmten Verlust (Leckleitung) auf, bis eine Schwelle erreicht wird, und löst dann ein Aktionspotential aus. Dabei werden alle Spikes, die nach dem letzten Feuern der Zelle auftreten, gleichgewichtet gewertet. Diese Zellen können somit keine schnellen zeitlichen Zusammenhänge verarbeiten. Diese Art der Kodierung wurde in verschiedenen peripheren Neuronen (Motoneuronen, Sensorneuronen) beobachtet. Im Gegensatz dazu führen Neuronen, die den genauen Zeitpunkt eines Spikes als Code nutzen, eine Koinzidenzdetektion durch. Dabei lösen zeitlich eng beieinander liegende Inputs ein Aktionspotential aus, wohingegen gleich starke Inputs (gleiche Amplitude), die zeitlich nicht so eng zusammenliegen kein Aktionspotential auslösen können.

Eine wichtige Eigenschaft von Neuronen ist die Verzögerung von Signalen, d.h. die Zeit, die vergeht, vom Einlaufen des Aktionspotentials in den Ausgabebereich (Synapse) der präsynaptischen Zelle, bis zur Ankunft des Aktionspotentials im Ausgabebereich der postsynaptischen Zelle. Diese Verzögerung spielt eine wichtige Rolle sowohl für die Eingabe-Ausgabe Funktion des Nervensystems, als auch für Prozesse des Lernens und Gedächtnisses. Erkenntnisse über die Art der Verzögerung und deren Mechanismen liefern Einblicke in ihre funktionale Bedeutung.

Die Verzögerung bei Einzelneuronen besteht aus drei verschiedenen Teilen. Die erste Teilverzögerung entsteht durch die chemischen Prozesse, die in der Synapse ablaufen, bis ein Aktionspotential aufgebaut werden kann. Diese Verzögerung liegt unter normalen Umständen unter einer Millisekunde. Der zweite Teil der Verzögerung findet im Axon statt.

Diese liegt im Bereich von einigen Millisekunden für kleine, lokale Axone, bis zu 10 – 20 *ms* für sehr lange, langsam leitende Axone. Zwischen diesen beiden Verzögerungsarten liegt die Verzögerung, die durch die morphologischen und Kabeleigenschaften der Dendriten hervorgerufen wird, und deren Betrachtung für sechs spezielle Zellen Gegenstand dieser Arbeit ist. Diese Verzögerung entsteht zum einen durch den Widerstand und die Kapazität der Zellmembran, durch die das postsynaptische Potential dem synaptischen Input hinterherläuft. Desweiteren werden die Potentiale auf ihrem Weg von ihrer Eintrittsposition zu anderen Punkten im Dendritenbaum, und auch zum Soma und zum Axoninitialsegment (axon hillock), verzögert. Die Untersuchung dieser Verzögerung ist schwierig, weil es sehr kompliziert ist, Spannungstransienten in den Dendriten zu messen. Die Berechnung der Verzögerungen stellt ein mathematisch sehr schwieriges Problem dar. Durch die Anwendung der Methode der Momente auf die Signale in den Nervenzellen wird dieses mathematische Problem vereinfacht.

### 1.1. Problemstellung

Ziel dieser Arbeit ist es für sechs Zellen des Colliculus superior (CS) deren mögliche Funktionsweise zu ermitteln. Zusätzlich wird untersucht ob anhand der Position der Zellen im CS Rückschlüsse auf ihre Funktionsweise möglich sind. Die verwendeten Zellen wurden morphologisch rekonstruiert und Werte für den Eingangswiderstand und die Membranzeitkonstante gemessen.

Die Funktionsweise einer Zelle wird dadurch bestimmt, wie stark eingehende synaptische Potentiale abgeschwächt und verzögert werden. Wenn ein solches Signal auf dem Weg zum Soma so stark abgeschwächt wird, das es dort kaum noch meßbar ist, oder eine sehr große Verzögerung zwischen dem Feuern der Synapse und dem Eintreffen der Potentialänderung am Soma liegt, ist es wahrscheinlicher, daß eine lokale Verarbeitung im Dendritenbaum stattfindet, d.h. die Zelle arbeitet als Koinzidenzdetektor. In dem Fall, daß die Signale nur mit geringer Verzögerung und geringer Abschwächung am Soma und damit am Axoninitialsegment (axon hillock) eintreffen, kann die Zelle nur als Integrator arbeiten. Um zu untersuchen wie stark die Abschwächung und Verzögerungen der einzelnen Zellen sind, ist es nötig, ihre elektrotonischen Eigenschaften möglichst genau zu modellieren. Diese Eigenschaften werden zum einen durch die Morphologie der Zelle bestimmt, zum anderen durch die elektrischen Parameter der Zellmembran und der intrazellulären Flüssigkeit. Die

Morphologie der Zellen ist bekannt. Das erste Problem ist also die Bestimmung der elektrischen Parameter der Zelle, aus den gemessenen Werten des Eingangswiderstandes und der Zeitkonstanten. Daraus können dann Modelle der Zellen aufgebaut werden, welche die selben elektrophysikalischen Eigenschaften wie die realen Zellen haben. Anhand dieser Modelle ist es möglich, die funktionellen Eigenschaften der Zellen durch Simulation zu bestimmen.

### 1.1.1. Parameterbestimmung

Messungen an realen Neuronen liefern Werte für den Eingangswiderstand  $R_{N,exp}$  und die Zeitkonstanten  $\tau_i$  ( $i = 0, \dots, n$ ). Von den in einer Zelle vorhandenen Zeitkonstanten kann meist nur die größte ( $\tau_0$ ) bestimmt werden, diese wird als Membranzeitkonstante  $\tau_m$  bezeichnet. In einigen Fällen ist auch die zweite Zeitkonstante ( $\tau_1$ ) bekannt. Aus diesen Werten müssen zunächst der Parameter Membranwiderstand im Soma ( $r_{m,Soma}$ ) und der in den Dendriten ( $r_{m,Dendriten}$ ) ermittelt werden. Die Unterscheidung zwischen diesen beiden Membranwiderständen ist nötig, da die Möglichkeit besteht, daß diese nicht übereinstimmen. In diesem Modell wird angenommen, daß sich der Membranwiderstand vom Soma zu den Dendriten in einem Sprung verändert. Es können auch andere Modelle für Ungleichförmigkeiten im Membranwiderstand der Zellen verwendet werden, so zum Beispiel eine stetige Veränderung vom Soma zu den dendritischen Endsegmenten. Ebenso könnten innerhalb des Dendritenbaumes Unstetigkeiten auftreten. Dies kann aber in keinen der Fälle experimentell bestätigt noch widerlegt werden, da keine Möglichkeit besteht den Membranwiderstand für die dünnen Dendritensegmente zu messen. Modelle, in denen der Membranwiderstand über der gesamten Zelle konstant bleibt, sind dabei ebenso möglich. Desweiteren sind die Werte für die Membrankapazität und den Axialwiderstand zu bestimmen. Dies ist notwendig, da eine direkte Messung dieser Werte nicht möglich ist, bzw. dadurch die Zelle so stark beschädigt würde, daß die so erhaltenen Werte zu stark verfälscht werden. Im allgemeinen wird angenommen, daß diese beiden Werte über der gesamten Zelle konstant sind. Der Wert des Axialwiderstandes liegt dabei im Bereich von  $50 \Omega m$  bis  $100 \Omega m$ . Neuere Untersuchungen, wie die von [Spurston et al. 1994], haben gezeigt, daß diese Werte jedoch höher liegen als bisher angenommen. Dies wurde durch eine Verbesserung der Messungen des Eingangswiderstandes und der Zeitkonstanten möglich. Für die Membrankapazität wird im allgemeinen ein Wert von  $1 \mu F/cm^2$  angenommen. In derselben Arbeit wurde gezeigt, daß auch dieser Wert in der realen Zelle noch geringer sein könnte. Die in dort untersuchten



Zellen zeigen für Membrankapazitätswerte von  $0,7 \mu F/cm^2$  eine Übereinstimmung mit den gemessenen Zeitkonstanten.

Nachdem die elektrischen Parameter der Zelle bestimmt wurden, ist es möglich die Zelle komplett zu rekonstruieren. Das daraus entstandene komplette Modell der Zelle kann jetzt für weitere Untersuchungen ihrer Eigenschaften genutzt werden.

### 1.1.2. Funktionale Charakterisierung

Mit den Werten, die aus der Parameterbestimmung als Ergebnisse hervorgehen, können Aussagen über die funktionellen Eigenschaften der Neurone gemacht werden. Diese funktionellen Eigenschaften werden durch Abschwächung und Verzögerung der Signale bestimmt. Um diese beiden Größen ermitteln zu können, werden die Werte für Membranwiderstand, Membrankapazität und Axialwiderstand mit einem vollständig rekonstruierten Modell der Zelle verknüpft. An diesem Modell werden danach Simulationen und Berechnungen durchgeführt, um die Abschwächung und Verzögerungen zu bestimmen.

Signale können sich vom Soma in den Dendritenbaum ausbreiten, diese Ausbreitungsrichtung wird als retrograd, die Richtung der Signalausbreitung von den Dendriten zum Soma wird als orthograd bezeichnet. Beide Richtungen der Signalleitung werden dabei untersucht, hinsichtlich der bei ihnen auftretenden Verzögerungen und Abschwächungen der Signale. Signale laufen in natürlichen Neuronen von den Dendriten, an denen sie eintreffen, zum Soma, also in orthograder Richtung. Die Signalleitung in retrograder Richtung kann aber nicht vollkommen unbeachtet bleiben, da eine dadurch erfolgte Anhebung des Membranpotentials der Dendriten Einfluß auf die Wirksamkeit von synaptischen Verbindungen hat.

#### 1.1.2.1. Synapsen

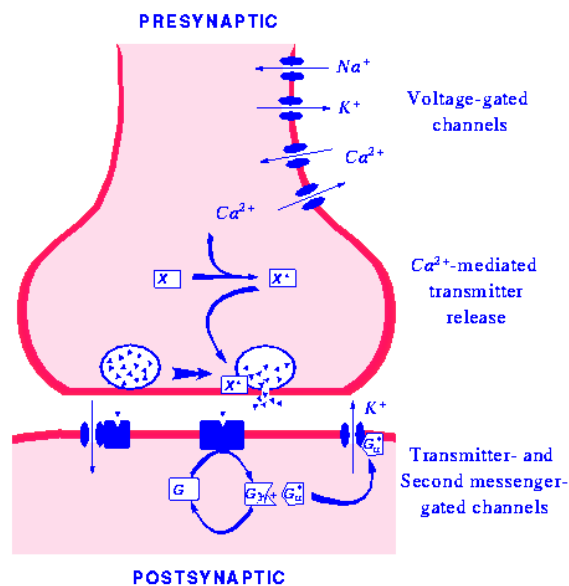
Synapsen sind die Verbindungsstellen zwischen Neuronen. Es gibt verschiedene Arten von Synapsen. Sie unterscheiden sich in ihrem Aufbau und ihrer Funktionsweise.

Der größte Teil, der in einer Zelle vorhandenen Synapsen, sind chemische, der kleinere Teil elektrische Synapsen. Letztere stellen eine direkte Verbindung zwischen zwei Zellen durch sogenannte Gap-Junctions her, durch die Ionen direkt ausgetauscht werden. Diese Art der Verbindung ist sehr schnell. Chemische Synapsen dagegen stellen keine direkte Verbindung her. Zur Übertragung der Signale verwenden sie Botenstoffe (Transmitter), die

durch den synaptischen Spalt zwischen Prä- und Postsynapse, diffundieren. Diese Synapsen sind langsamer als die elektrischen, können aber die Signale verstärken.

Anhand der Funktionsweise können Synapsen in erregende (exitatorische) und hemmende (inhibitorische) Synapsen unterteilt werden. Die meisten exitatorischen Synapsen verwenden Glutamat als Rezeptor. Die Glutamatrezeptoren werden weiter unterteilt in auf NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) reagierende und non-NMDA Rezeptoren, die durch andere Transmitter aktiviert werden. Die non-NMDA Rezeptoren können noch weiter nach den von ihnen akzeptierten Botenstoffen unterschieden werden. Der wichtigste ist dabei AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid).

Der wichtigste Transmitter für inhibitorische Synapsen ist GABA (gamma-amino-butyric acid). Diese Synapsen werden nochmals, entsprechend ihrer Geschwindigkeit und der Dauer, der von ihnen ausgelösten Signale, unterteilt.  $GABA_A$  Synapsen reagieren sehr schnell auf eingehende Impulse. Die von ihnen hervorgerufene Hyperpolarisation hält nur sehr kurz an.  $GABA_B$  Synapsen arbeiten langsamer, produzieren aber länger anhaltende Signale.



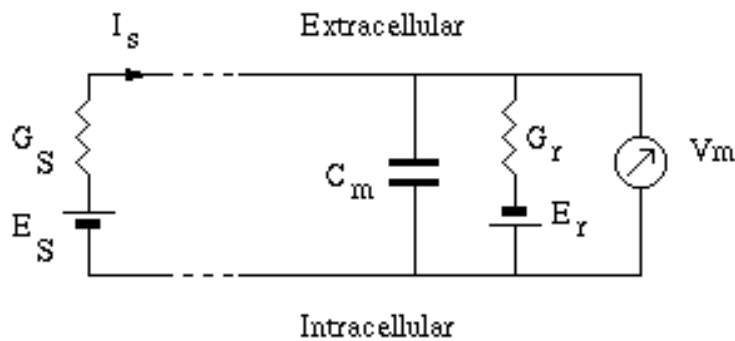
**Bild 1.1.1:** Schematische Darstellung einer chemischen Synapse nach A. Destexe

Bei chemischen Synapsen werden, durch die Ausschüttung von Transmittern aus der präsynaptischen Zelle, zusätzliche Ionenkanäle in der postsynaptischen Zelle geöffnet. Diese Änderung der Leitfähigkeit der Zellmembran bewirkt einen Einstrom von Ionen. Die Stärke

dieses Ionenstromes kann berechnet werden.

$$I_s = g_{max} (V_m - E_s) \quad (1.1.1)$$

$V_m$  ist dabei das Membranpotential,  $g_{max}$  ist die maximale Leitfähigkeit der Synapse und  $E_s$  ist das Umkehrpotential der Synapse. Das Umkehrpotential einer Synapse entspricht dem Wert des Membranpotentials, bei dem kein Strom durch die Synapse fließt. Da maximaler Leitwert und Umkehrpotential für jede Synapse konstant sind, hängt der Strom durch die Synapse somit vom Membranpotential ab. Je höher die Differenz zwischen Membranpotential und Umkehrpotential der Synapse ist, um so höher ist der Strom, der durch die Synapse fließt, und um so stärker ist das von ihm erzeugte Signal. Ist das Membranpotential  $V_m$  größer als das Umkehrpotential  $E_s$  der Synapse, so wirkt diese hemmend (inhibitorisch), d.h. die Membran wird hyperpolarisiert. Im anderen Fall, daß das Membranpotential kleiner als das Umkehrpotential der Synapse ist, wirkt diese erregend (exitatorisch), d.h. die Membran wird depolarisiert.

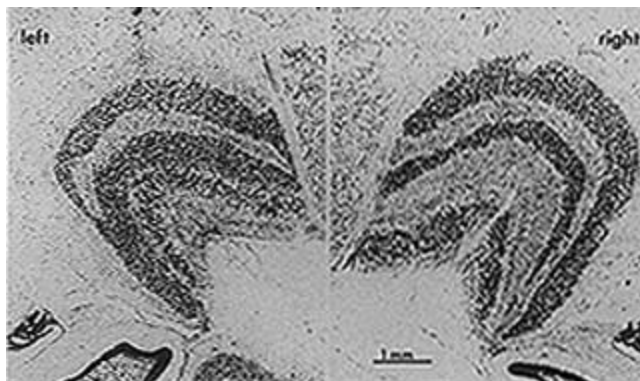


**Bild 1.1.2:** Ersatzschaltbild der postsynaptischen Membran

Die Leitung eines Signals vom Soma in den Dendritenbaum, also eine Anhebung des Membranpotentials in den Dendriten, bewirkt, daß an den Synapsen eintreffende Impulse in der Zelle eine, im Vergleich zum Ruhepotential, geringere Signalintensität erreichen. Diese, schon bei ihrem Eintreffen, abgeschwächten Signale lösen am Soma dann nicht dieselbe Reaktion aus, wie ein an der selben Stelle eingegangenes Signal, welches nicht abgeschwächt wurde.

## 1.2. Colliculus superior

Für diese Arbeit wurden sechs Zellen des Colliculus superior (CS) der Katze verwendet. Der CS wird normalerweise als visuelles Reflexzentrum angesehen. Er ist sehr stark strukturiert. Die folgende Beschreibung stammt aus dem Artikel [Schierwagen 1996]. Der CS setzt sich aus 7 Schichten von Zellen und Fasern zusammen.



**Bild 1.2.1:** Schnitt durch den Colliculus superior.

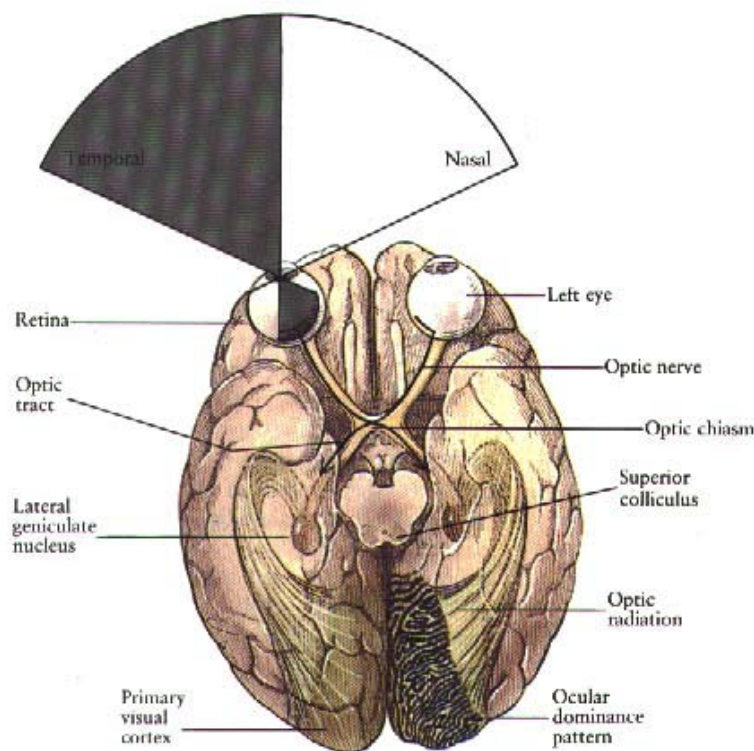
Bei anatomischen, physiologischen und Verhaltensuntersuchungen, hauptsächlich an Katzen und Affen, wurde festgestellt, daß die Zellen des CS in zwei Hauptgruppen eingeteilt werden können, die obere (hohe) und die tiefe Schicht.

Die Zellen der oberen Schicht erhalten ihren Input hauptsächlich aus zwei Quellen, der Retina (retinocollicular) und dem visuellen Cortex (Area 17, corticotectal), dieser ist somit ausschließlich visueller Natur. Die Zellen sind dabei als topographische Karte auf der Oberfläche des CS verteilt, d.h. die Position eines Neurons in dieser Karte wird durch die Position des Zentrums des rezeptiven Feldes bestimmt.

Im Gegensatz zu der reinen visuellen Natur der hohen Schicht, erhält die tiefe Schicht Signale von vielen funktionell verschiedenen Gebieten des Gehirns. Diese Inputs sind sowohl sensorisch als auch motorisch. Die Zellen der tiefen Schichten feuern hochfrequente Burst (eine schnelle Folge von Aktionspotentialen), bevor schnelle Augenbewegungen (Sakkaden) auftreten. Die Reichweite der möglichen Sakkaden, vor denen ein gegebenes Neuron feuert, definiert dessen Bewegungsfeld (movement field MF). Das Zentrum des MF wird durch die maximale Feuerrate der Neurone gekennzeichnet. Die Rate nimmt mit zunehmender Entfernung vom Zentrum des MF ab. Ein Neuron feuert für ein großes Gebiet von Bewegungen, die maximale Entladungsrate wird aber nur für eine spezielle Bewegung erreicht. Auch die Zellen dieser Schicht sind in einer topographischen Karte angeordnet. Das MF

eines Neurons bildet eine motorische Karte. Das bedeutet, daß die Position der aktiven Neurone den motorischen Fehler, der durch den Vektor (Amplitude und Richtung) der noch auszuführenden Augenbewegung definiert wird, repräsentiert. Die Population der Sakkadenneurone beginnt zu feuern, sobald ein solcher motorischer Fehler auftritt. Die Aktivitätsverteilung innerhalb der motorischen Karte hat die Form einer Gaussglocke. Die Feuerrate der Neurone kodiert die Geschwindigkeit der Augenbewegung. Sakkaden zu verschiedenen Punkten des visuellen Feldes werden durch Aktivität in verschiedenen Gebieten der Karte repräsentiert. In neuen Indikatorstudien wurde es gezeigt, daß die oberen, visuellen Schichten an die tiefen Schichten angeschlossen werden, so daß beide Karten ein räumliches Register bilden könnten. Dann könnte die Aktivität in der Visuellen Karte zu entsprechenden Bereichen in der Bewegungskarte übermittelt werden, und das Auge von seinem aktuellen Fixierungspunkt zum Ziel bewegt werden.

Da die Inputs in den CS visueller, auditorischer und somatosensorischer Natur sind, kann man ihn nicht ausschließlich für visuelle Funktionen verantwortlich machen. Er spielt eine Rolle bei der Orientierung des Kopfes und der Augen zu allen Arten von sensorischen Stimulationen.



**Bild 1.2.2:** Visuelles System

## Kapitel 2.

# Theoretische Grundlagen

Die elektrotonische Struktur von Neuronen ist entscheidend für die synaptische Verarbeitung und die Funktion des Neurons. Sie wird durch verschiedene Parameter bestimmt.

Neurone können stark vereinfacht dargestellt werden, indem einfache geometrische Körper kombiniert werden. Dabei werden die Dendritenbäume aus geraden Kreiszylindern zusammengesetzt. Das Soma wird dabei entweder als Kugel oder Ellipsoid dargestellt. Zur Beschreibung eines einfachen Zylinders genügen fünf Parameter, für komplexere Strukturen benötigt man erheblich mehr Parameter. Für den einfachen Fall eines Neurons, welches äquivalent zu einem Zylinder mit abgeschlossenen Enden (sealed end) ist, wird die elektrotonische Struktur komplett durch Membranwiderstand, Membrankapazität, intrazellulärer Widerstand und Länge sowie Durchmesser des Zylinders bestimmt. Wenn man an diesen Zylinder ein Soma anschließt, welches einen signifikanten Unterschied im Membranwiderstand, im Vergleich zu dem Zylinder, besitzt, benötigt man zwei weitere Parameter, nämlich Somaoberfläche und Shunt-Faktor .

Bei der Vorwärts-Rechnung wird die elektrotonische Struktur der Zellen durch die notwendigen Parameter ( $r_m$ ,  $r_i$ ,  $c_m$ , Morphologie,  $\beta$ ) bestimmt. Diese Parameter werden in den Modellgleichungen benutzt, um Eingangswiderstand, elektrotonische Länge, Zeitkonstanten der Zellmembran und Voltage-Clamp-Zeitkonstanten zu berechnen. Mit der Vorwärts-Rechnung kann auch ein Spannungsverlauf berechnet werden, für diese Berechnung müssen aber zusätzlich die Koeffizienten der Zeitkonstanten bekannt sein.

Das inverse Problem, die Bestimmung der Parameter, basiert darauf, daß in vereinfachten Modellen, in denen einige dieser Parameter bekannt sind, nur wenige unbekannte Parameter bestimmt werden müssen. Damit kann das inverse Problem gelöst werden, aber nur in einer begrenzten Klasse von Modellen. Die Freiheit, die man bei der Wahl des Modells hat, ist immens. Die Ergebnisse der inversen Berechnung hängen stark von dem gewählten Modell ab.

Spannungstransienten liefern, auch zusammen mit dem Eingangswiderstand, keine eindeutigen Ergebnisse. Die Spezifikation der Anatomie verbessert das Eindeutigkeitsproblem nicht, bewirkt manchmal aber eine höhere Genauigkeit der bestimmten Parameter. Trotzdem ist das Compartmentmodell sehr gut dazu geeignet, die elektrotonische Struktur von Zellen zu untersuchen, die nicht durch einfachere Formeln berechnet werden können.

## 2.1. Lineare Kabeltheorie

Die grundlegende Gleichung, die den Fluß des elektrischen Stromes und die Ausbreitung der resultierenden Spannung in morphologisch und physiologisch komplizierten dendritischen Bäumen beschreibt, ist die eindimensionale Kabelgleichung

$$\frac{\partial^2 V(X, T)}{\partial X^2} = \frac{\partial V}{\partial T} + V(X, T)$$

wobei  $V$  die Spannung über der Membran (relativ zum Ruhepotential) ist,  $X = \frac{x}{\lambda}$  mit  $x$  Entfernung in  $cm$  entlang des Kernleiters und  $\lambda$  die Längskonstante, definiert durch

$$\sqrt{\frac{r_m}{r_i}} \quad (2.1.1)$$

, und  $T = \frac{t}{\tau}$  mit der Zeitkonstante

$$\tau = r_m c_m. \quad (2.1.2)$$

Die Lösung der Gleichung hängt zusätzlich zu den elektrischen Eigenschaften der Membran und des Zellplasmas von den Abschlußbedingungen an den Enden der Segmente, durch die der Strom fließt, ab. In [Rall 1959] wurde gezeigt, daß diese Gleichung auch für passive Dendritenbäume mit beliebigen Verzweigungen gelöst werden kann. Dort wurden solche Dendritenbäume als Verknüpfung kurzer zylindrischer Segmente modelliert, wobei der Baum, der mit dem Ende eines Segmentes verknüpft ist, als Last für den Strom in Längsrichtung agiert.

### 2.1.0.1. Elektrotonische Länge

Der Abstand zwischen zwei Punkten auf dem Dendritenbaum wird auf verschiedene Arten definiert. Der rein geometrische Abstand  $x$  ist die tatsächliche Entfernung zweier Punkte in  $\mu m$ . Zur Betrachtung von funktionellen Eigenschaften ist dieser nur bedingt geeignet, da er nicht die sich ändernden elektrischen Eigenschaften der Zelle beachtet. Diese werden erst mit der Einführung des elektrotonischen Abstandes

$$l = \frac{x}{\lambda} \quad (2.1.3)$$

beachtet. Dabei ist  $\lambda$  die Längskonstante der Zelle gemäß Gleichung (2.1.1). Zwei Punkte auf dem Dendritenbaum, welche die gleiche elektrotonische Entfernung vom Soma besitzen, müssen also nicht die gleiche anatomische Distanz zum Soma haben.

### 2.1.1. Compartmentmodellansatz

Der Compartmentmodellansatz ergänzt die Kabeltheorie durch die Überwindung der Annahmen, daß die Membran passiv und der Input ein Strom ist. Mathematisch ist der Compartmentmodellansatz eine diskrete Approximation der nichtlinearen Kabelgleichung. Er ersetzt die kontinuierliche Kabelgleichung durch einen Satz oder eine Matrix gewöhnlicher Differentialgleichungen. Normalerweise wird dieses System numerisch gelöst. Dabei können tausende Segmente vorkommen, und somit ebenso viele Gleichungen in jedem Zeitschritt zu lösen sein. Im Compartment-Modell werden Dendritensegmente, die elektrisch kurz sind, als isopotent angesehen und zu einem RC-Membranabschnitt zusammengefaßt. Die Segmente sind untereinander durch einen Längswiderstand verbunden, entsprechend der Topologie des Baumes. Dadurch treten Unterschiede in physikalischen Eigenschaften (Durchmesser, Membraneigenschaften) und Unterschiede im Potential eher zwischen den Segmenten auf, als innerhalb eines Segmentes. Es kann gezeigt werden, daß wenn der Dendritenbaum in hinreichend kleine Segmente unterteilt wird, die Lösung des Compartmentmodells gegen die des kontinuierlichen Kabelmodells konvergiert. Ein solches Segment kann auch einen Membranabschnitt mit verschiedenen spannungsabhängigen (erregbaren) Kanälen und synaptischen (zeitveränderlichen) Kanälen enthalten.

## 2.2. Vorwärts-Rechnung

Bei der Vorwärts-Rechnung werden Current-Clamp- und Voltage-Clamp-Zeitkonstanten und der Eingangswiderstand unter Benutzung des Compartmentmodells, mit gegebenen elektronischen Parametern und morphologischen Informationen, berechnet. Um Potentiale in Nervenzellen zu berechnen, muß man ein System von Differentialgleichungen der Form

$$\frac{dV}{dt} = AV + b \quad (2.2.1)$$

lösen. Dabei ist  $V$  der Vektor der Membranpotentiale,  $A$  ist eine Matrix von Koeffizienten, die die Verbindungen der einzelnen Segmente beschreibt, und  $b$  ein Vektor, der die injizierten Ströme beschreibt. Die Werte der Matrix  $A$  ergeben sich aus den Widerständen und der Größe oder der elektrotonischen Länge der einzelnen Segmente.

Für ein Segment  $j$ , mit Verbindung zu den Segmenten  $j - 1$  und  $j + 1$  ergibt sich

$$\frac{c_{mj}dV_j}{dt} = -\frac{V_j}{r_{mj}} + \frac{V_{j-1} - V_j}{r_{j-1,j}} - \frac{V_j - V_{j+1}}{r_{j,j+1}} \quad (2.2.2)$$

wobei die Kapazität des Segmentes in  $\mu F$ , der Membranwiderstand des Segmentes in  $\Omega/cm^2$ , die Verbindungswiderstände in  $\Omega$  und der injizierte Strom in  $A$  angegeben wird. Der



Verbindungswiderstand der beiden Segmente ist

$$r_{j-1,j} = \frac{\frac{l_{j-1}}{2} 4r_i}{\pi d_{j-1}^2} + \frac{\frac{l_j}{2} 4r_i}{\pi d_j^2} \quad (2.2.3)$$

mit  $d$  und  $l$  Durchmesser und Länge des Segmentes.

In [Rall 1990] wird gezeigt, daß der passive Spannungsabfall eines Neurons, der einem stufenförmigen Stromimpuls folgt, als Summe von Exponentialfunktionen beschrieben werden kann.

$$V(x, t) = V_\infty(x) - \sum_{n=0}^{\infty} c_n(x) e^{\frac{-t}{\tau_n}} \quad (2.2.4)$$

Für ein Compartment-Modell mit  $N$  Segmenten können  $N$  Current-Clamp-Zeitkonstanten und Koeffizienten mit der Matrix  $A$  aus Gleichung (2.2.1) berechnet werden.

Diese Matrix  $A$  wird aus gegebenen elektrischen Parametern und Größen der Zelle gebildet. Die Größe kann relativ angegeben werden, d.h. statt Länge und Durchmesser eines Segmentes kann man die elektrotonische Länge verwenden. Die Membranoberfläche des Dendritenbaumes kann relativ zu der des Somas angegeben werden. Wenn aber der Eingangswiderstand berechnet werden soll, benötigt man zusätzlich noch die genaue Membranoberfläche, entweder des Somas oder der Dendriten. Mit gegebenen Zeitkonstanten, Koeffizienten und Eingangswiderstand aus experimentellen Ergebnissen kann die Vorwärtsrechnung benutzt werden, um elektrische Parameter und die Anatomie der Zelle mittels Versuch und Fehler zu bestimmen. Ein effizienterer Weg, dies zu tun, ist die inverse Berechnung, die die Vorwärtsrechnung in jedem Iterationsschritt durchführt.

### 2.3. Inverses Problem

Beim inversen Problem ist es das Ziel, aus experimentellen Meßdaten des Spannungstransienten, des Eingangswiderstandes und der Morphologie mehrere unbekannte Parameter zu bestimmen. Das inverse Problem muß immer durch die Wahl der Modellklasse eingeschränkt werden, oft auch noch zusätzlich durch festlegen bestimmter Parameter (wie  $c_m$ ,  $r_i$ ).

Compartment Modelle haben sehr viele Freiheitsgrade, wie beschrieben in [Rall 1990]. Deshalb werden alle Parameter bis auf drei oder vier, die frei in einem bestimmten Intervall variieren können, fest gewählt. Ziel ist es die bestmögliche Abschätzung für diese freien Parameter zu finden, die mit den experimentellen Werten übereinstimmt. Dazu werden Startwerte für diese Größen gewählt, mit diesen wird die Vorwärtsrechnung durchgeführt, und die Parameter entsprechend deren Ergebnis angepasst.

Um die Rückwärtsrechnung durchführen zu können, werden Werte aus Experimenten benötigt. Zwei der Parameter, die durch intrazelluläre oder whole-cell Patch-Clamp Versuche bestimmt werden können, sind der Eingangswiderstand  $R_N$  und die erste Zeitkonstante  $\tau_0$ . Die Zeitkonstante kann aus dem Spannungstransienten durch exponentielles Peeling oder nichtlineare Regression, wie in [Holmes and Rall 1992] beschrieben, bestimmt werden. In vielen Zellen ist der Koeffizient  $C_0$  mit gewisser Sicherheit bekannt. Bei Zellen, die groß genug sind für Voltage-Clamp Messungen, kann auch die Voltage-Clamp Zeitkonstante  $\tau_{vcl}$  aus dem Stromtransienten hergeleitet werden. In einigen Fällen ist es möglich, auch  $\tau_1$  und  $C_1$  zu ermitteln. Aber die errechneten Werte für  $\tau_1$  stimmen nahezu niemals mit dem wirklichen  $\tau_1$  Wert eines multipolaren oder verzweigten Neuron überein. Die Zeitkonstante  $\tau_1$  beschreibt die Ladungsgleichung in der längsten Verbindung zwischen zwei Endsegmenten des Neurons. Diese hat normalerweise einen sehr kleinen Koeffizienten (viel kleiner als der geschätzte  $C_1$  Wert aus dem Transienten) und kann deshalb nicht aus dem experimentellen Transienten ermittelt werden. Für den Fall, daß die Bestimmung dieser beiden Parameter möglich war, liefert die Verwendung von  $\tau_1$  keine besseren Ergebnisse für den Fit, solange mit vollständiger Morphologie gearbeitet wird. Erst eine Vereinfachung der Morphologie, zum Beispiel in Form eines äquivalenten Kabelmodells, bewirkt ein genaueres Fitergebnis [Holmes and Rall 1992].

Nachdem ein bestimmter Satz von experimentellen Daten gewählt wurde, müssen die zu bestimmenden elektrischen Parameter festgelegt werden. Normalerweise sind dies der Membranwiderstand in den Dendriten und im Soma  $r_{m,Dendriten}$  und  $r_{m,Soma}$ , der intrazelluläre Widerstand  $r_i$  und die Membrankapazität  $c_m$ . Andere mögliche Parameter sind  $L$  (die elektrotonische Länge),  $\rho$  (das Verhältnis der Leitfähigkeiten der Dendriten und des Somas),  $\beta$  (der Soma-Shunt-Faktor),  $\rho_{\beta=1}$  (der Wert von  $\rho$  ohne Shunt) oder auch das Membranoberflächenverhältnis  $A_D/A_S$  in einigen Fällen. Bei gegebener vollständiger Morphologie, zusammen mit den elektrischen Messungen, und unter der Beschränkung auf Modelle in denen  $r_m$  uniform über dem gesamten Dendritenbaum ist, sowie  $c_m$  uniform mit dem Wert von  $1 \mu F/cm^2$ , bleiben drei Unbekannte ( $r_{m,Dendriten}$ ,  $r_i$  und  $\beta$  (oder  $r_{m,Soma}$ )). Man kann auch die Schrumpfung und den Wert von  $c_m$  aus ungewöhnlich guten Daten bestimmen. Die Parameter  $L$  und  $\rho_\beta$  sind keine primären Unbekannten, da ihre Werte von  $r_{m,Dendriten}$ ,  $r_i$  und der korrigierten Morphologie bestimmt werden. Wenn man annimmt, daß  $c_m$  und  $r_i$  zusammen mit der Morphologie gegeben sind, existieren viele Paare  $r_{m,Dendriten}$  und  $\beta$  die eine Übereinstimmung mit den experimentellen  $R_N$  Werten bewirken. Der Versuch unter

den so gefundenen Paaren dasjenige auszuwählen, welches die beste Übereinstimmung mit dem experimentellen  $\tau_0$  Wert hat, liefert keine Lösung des Uneindeutigkeitsproblems, da für verschiedene  $r_i$  weiterhin unterschiedliche Werte diesen Anspruch genügen. Es gibt zwei Ansätze um diese Auswahl einzuschränken. Bei der ersten Methode werden die Strom- und Spannungstransienten für ein Modellneuron, welches die komplette Morphologie verwendet, simuliert. Diese simulierten Transienten werden an die experimentellen Transienten angepaßt. Dazu werden die Parameter so variiert, daß der Fehler zwischen dem gemessenen und dem simulierten Spannungstransienten möglichst gering ist. Als Fehler wird häufig die mittlere quadratische Abweichung zwischen den beiden Kurven verwendet. Eine andere Möglichkeit, die Güte des Fits zu bestimmen ist es, zu untersuchen, ob die simulierte Kurve in einen Bereich (Band) um den experimentellen Transienten verläuft. Dazu sind mehrere Messungen des Transienten notwendig, aus denen dann Mittelwert  $\mu_t$  und Standardabweichung  $\sigma_t$  für jeden Zeitpunkt  $t$  der Kurven bestimmt werden. Der Bereich, in dem ein Fit gültig ist, wird dann als Intervall  $[\mu_t - \sigma_t, \mu_t + \sigma_t]$  für jeden Zeitpunkt  $t$  definiert.

Die andere Methode besteht darin, mehrere Exponentialterme  $C_n e^{\tau_n}$  aus dem experimentellen Transienten zu bestimmen, und die Lösung zu suchen, die diesen  $\tau_n$  und  $C_n$  Werten genügt. In günstigen Situationen ist auch noch die Voltage-Clamp Zeitkonstante bekannt und kann ebenfalls für den Fit verwendet werden.

## 2.4. Funktionale Kenngrößen

Signale werden auf ihrem Weg durch den Dendritenbaum aufgrund der Eigenschaften der Membran und der Topologie des Baumes abgeschwächt und verzögert. Verzögerung entsteht dadurch, daß die Signale eine gewisse Zeit brauchen, um diesen Weg zurückzulegen, sie sind nicht sofort nach ihrem Eintreffen am Soma zu messen. Die Abschwächung wird durch die elektrischen Eigenschaften der Zelle verursacht, da die Dendriten keine total isolierten Leiter sind.

### 2.4.1. Abschwächung

Die Abschwächung von einem Punkt des Dendritenbaumes zu einem anderen Punkt, ist definiert durch

$$A_{ij}^V = \frac{V_i}{V_j}. \quad (2.4.1)$$

Dabei ist  $V_j$  die Spannung am Punkt zu dem das Signal läuft.  $V_i$  ist die Spannung an dem Punkt von dem sich das Signal entfernt. Wird die Richtung des Signalflusses umgekehrt, d.h. das Signal läuft vom Punkt  $j$  zum Punkt  $i$ , ergibt sich daraus die Abschwächung

$$A_{ji}^V = \frac{V_j}{V_i}. \quad (2.4.2)$$

Normalerweise sind diese beiden Abschwächungen nicht gleich

$$A_{ij}^V \neq A_{ji}^V$$

Die Abschwächung der Spannung in die eine Richtung ist, nach [Carnevale et al. 1995], gleich der Abschwächung des Stromes in die andere Richtung. Die Abschwächung des Stromes ist dabei definiert durch

$$A_{ij}^I = \frac{I_i}{I_j}. \quad (2.4.3)$$

Damit gilt also

$$A_{ij}^I = A_{ji}^V. \quad (2.4.4)$$

Der Logarithmus, der so definierten Abschwächung

$$\log A_{ij} \quad (2.4.5)$$

hat dann den Wert 0, wenn keine Abschwächung zwischen den Punkten  $i$  und  $j$  stattfand.

### 2.4.2. Methode der Momente

Um die Eigenschaften eines Signales möglichst exakt zu beschreiben, wurde von [Agmon-Snir and Segev 1993] die schon aus anderen Bereichen bekannte Momentmethode auf Signale, die bei der Impulsleitung in Neuronen vorkommen, angewendet. Die Signale können als Funktionen der Zeit  $t$  aufgefaßt werden. Das  $k$ -te Moment einer Funktion  $f(t)$  ist dann definiert durch

$$m_{f,k} \equiv \int_{-\infty}^{\infty} t^k f(t) dt. \quad (2.4.6)$$

Mit Hilfe dieser Momente können die Eigenschaften der Signale exakt beschrieben werden. Um die Verzögerungen innerhalb eines Dendritenbaumes zu beschreiben, reicht es aus, die ersten drei Momente der Signalfunktion zu bestimmen.

### 2.4.2.1. Signalparameter

Die Signalintensität, oder auch Signalstärke,

$$\hat{s}_f \equiv \int_{-\infty}^{\infty} f(t) dt \quad (2.4.7)$$

entspricht dem 0-ten Moment der Signalfunktion  $f(t)$ , also dem Integral dieser Funktion. Um Verzögerungen zu berechnen, ist es notwendig den Zeitpunkt eines Signals genau festzulegen. Es gibt verschiedene Möglichkeiten den Zeitpunkt eines Signales zu definieren. Man kann den Beginn des Signales oder auch sein Maximum als Zeitpunkt des Signales wählen. Mit Hilfe der Momente erhält man eine andere Definition, dabei ist die Signalzeit

$$\hat{t}_f = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} t f(t) dt}{\int_{-\infty}^{\infty} f(t) dt} \quad (2.4.8)$$

der Quotient aus dem ersten und dem nullten Moment der Signalfunktion  $\hat{t}_f = \frac{m_{f,1}}{m_{f,0}}$ .  $\hat{t}_f$  ist dabei das Zentrum der Funktion  $f(t)$  im Sinne eines Fixpunkts

$$\int_{-\infty}^{\infty} (t - \hat{t}_f) f(t) dt = 0. \quad (2.4.9)$$

### 2.4.2.2. Zeitfenster

Das Zeitfenster einer Funktion ist das Intervall

$$\hat{\omega}_f = [\hat{t}_f - \hat{\sigma}_f, \hat{t}_f + \hat{\sigma}_f]$$

wobei

$$\hat{\sigma} \equiv \sqrt{\frac{\int_{-\infty}^{\infty} (t - \hat{t})^2 f(t) dt}{\int_{-\infty}^{\infty} f(t) dt}} = \frac{\sqrt{m_{f,2}m_{f,0} - m_{f,1}^2}}{m_{f,0}} \quad (2.4.10)$$

die Standardabweichung ist. Das Zeitfenster beschreibt, wie stark ein Signal bei der Leitung durch den Dendritenbaum verschmiert wird. Je größer das Zeitfenster eines Signales, desto ungeeigneter ist es, um zeitlich exakte Informationen zu liefern. Zellen, die ein eingehendes Signal nur mit starken Veränderungen am Zeitfenster dieses Signales zum Soma weiterleiten, können nur als Integratoren arbeiten.

### 2.4.2.3. Verzögerung

Als Verzögerung wird die Differenz zwischen zwei Zeiten definiert. Es können vier Arten der Verzögerung von Signalen innerhalb einer Zelle definiert werden. Diese Verzögerungsarten sind die totale, die lokale, die Ausbreitungs- und die Dendritenbaumverzögerung.

Die Totale Verzögerung (total delay TD) ist die Differenz zwischen dem Zeitpunkt des Stromimpulses eines Stimulus an einem Punkt  $y$  des Baumes und dem Zeitpunkt der Spannungsantwort an einer Position  $x$  des Baumes.

$$TD(x, y) = \hat{t}_V(x) - \hat{t}_I(y) \quad (2.4.11)$$

Wobei  $TD(x, y)$  die totale dendritische Verzögerung ist,  $\hat{t}_I(y)$  ist der Zeitpunkt des Stromimpulses an der Position  $y$  (Ort des Stimulus) und  $\hat{t}_V(x)$  der Zeitpunkt der Spannungsantwort am Punkt  $x$ .

Die Lokale Verzögerung (local delay LD) ist die Differenz zwischen dem Zeitpunkt der Strominjektion und dem Zeitpunkt der Spannungsantwort an dem selben Punkt des Baumes.

$$LD(y) = \hat{t}_V(y) - \hat{t}_I(y) \quad (2.4.12)$$

Die Ausbreitungsverzögerung (propagation delay PD) ist die Differenz zwischen dem Zeitpunkt des Signales an einen Punkt  $y$  und dem Zeitpunkt dieses Signales an einem anderen Punkt  $x$  des Baumes

$$PD(y, x) \equiv \hat{t}_V(x) - \hat{t}_V(y), \quad (2.4.13)$$

damit ist

$$TD(y, x) = LD(y) + PD(y, x). \quad (2.4.14)$$

Die Dendritenbaumverzögerung (net dendritic delay NDD) ist die Differenz zwischen der totalen Verzögerung an einem Inputpunkt  $y$  und der lokalen Verzögerung am Zielpunkt 0.

$$NDD(y, 0) = TD(y, 0) - LD(0) \quad (2.4.15)$$

Der Zielpunkt für diese Verzögerungsart ist in den meisten Fällen das Soma. Die NDD ist ein Maß für den Effekt, den die Position des Inputs im Netz auf die Verzögerung der synaptischen Potentiale hat im Vergleich zu dem Fall, in dem der Input direkt am Soma anliegt.

Die Geschwindigkeit einer Spannungsantwort an einem Punkt  $x_0$ ,  $\theta(x_0)$ , ist das Reziproke der Rate der Veränderung von  $t_V(x)$  an diesen Punkt.

$$\theta(x_0) = \left| \left[ \frac{dt_V(x)}{dx} \right]^{-1} \right|_{x=x_0} \quad (2.4.16)$$

Die Geschwindigkeit an einem gegebenen Punkt hängt von der Richtung der Signalausbreitung von diesem Punkt aus ab.

#### 2.4.2.4. Effektivität und Effizienz

Zur Analyse der Geschwindigkeit von Signalen in passiven Strukturen werden zwei weitere Definitionen eingeführt. Die effektive Längskonstante  $\lambda_{eff}$  ist eine Verallgemeinerung der gewöhnlichen Längskonstante  $\lambda$ . Ihre funktionale Bedeutung kann demonstriert werden, wenn eine konstante Spannung an einem bestimmten Punkt injiziert wird. Die Rate der räumlichen Abschwächung der Spannung an diesem Punkt in eine gegebene Richtung ist umgekehrt proportional zu  $\lambda_{eff}$  in diese Richtung. Somit gibt es, für einen gegebenen Punkt  $y$ , ein anderes  $\lambda_{eff}$  für jede Richtung ausgehend von diesem Punkt. So gibt es drei Richtungen (und somit 3 Werte für  $\lambda_{eff}$ ) an einer Verzweigung, aber nur 2 in einem Punkt in der Mitte eines Segmentes. Für einen unendlichen Zylinder gilt  $\lambda_{eff} = \lambda$  für jeden Punkt und in beide Richtungen. An einem Punkt  $y$  ist  $\lambda_{eff}$  definiert durch

$$\lambda_{eff}(y) = \frac{R_N(y)}{R_\infty} \lambda \quad (2.4.17)$$

wobei  $\lambda$  und  $R_\infty$  zu dem nächsten Verzweigungspunkt in der betrachteten Richtung gehören.  $R_N$  ist in dieser Gleichung der Eingangswiderstand der Struktur, in der betrachteten Richtung. Die Abschlußbedingungen für alle anderen Richtungen werden durch sealed end Bedingungen (elektrisch abgeschlossenes Ende) ersetzt.

Für diese Verzögerungen und Signalgeschwindigkeiten gelten mehrere Theoreme nach [Agmon-Snir and Segev 1993].

**Theorem I (Signalformunabhängigkeit).** *Die totale Verzögerung zwischen zwei Punkten  $(x,y)$  in einer gegebenen passiven Struktur ist unabhängig von der Form des Eingangsstromes. Dies gilt auch für die lokale Verzögerung und die Ausbreitungsverzögerung.*

**Theorem II (Reziprozität).** *Für zwei Punkte  $(x,y)$  in einer beliebigen passiven Struktur gilt  $TD(x,y) = TD(y,x)$ . Dies gilt nicht notwendigerweise für die Ausbreitungsverzögerung. Dies und die Definitionen von PD und NDD implizieren, daß gilt  $NDD(y,0)=PD(0,y)$ .*

**Theorem III (Geschwindigkeitstheorem).** Die Geschwindigkeit eines Signales hängt nur von den Details der Struktur in Ausbreitungsrichtung des Signales ab. Sie ist unabhängig von der Struktur “hinten” dem Signal und dem Eingangsort. Die Geschwindigkeit eines Signales an einem Punkt  $x$  ist gegeben durch  $\lambda_{eff}(x)/\tau_{eff}(x)$ , wobei  $\lambda_{eff}(x)$ ,  $\tau_{eff}(x)$  richtungsabhängig sind.

**Theorem IV (lokale Verzögerung Theorem).** Die lokale Verzögerung an einem Punkt  $x$  einer passiven Struktur ist der gewichtete Mittelwert der Eingangsverzögerungen (d.h. der entsprechenden  $\tau_{eff}$ ) in die verschiedenen möglichen Richtungen von  $x$ . Die Gewichtung erfolgt dabei durch den entsprechenden Eingangsleitfähigkeit. Für den Fall eines Punktes  $x$  auf einem endlichen Zylinder existieren zwei mögliche Richtungen (bezeichnet als 1 und 2) für das Signal, die eine in den Zylinder 1 und die andere in den Zylinder 2. Die LD am Punkt  $x$  ist dann

$$LD(y) = \frac{\tau_{eff,1}(x) \cdot G_{in,1}(x) + \tau_{eff,2}(x) \cdot G_{in,2}(x)}{G_{in,1}(x) + G_{in,2}(x)}$$

wobei  $G_{in,1}$ ,  $G_{in,2}$  die Eingangsleitfähigkeiten der Zylinder 1 und 2 sind.

**Theorem V (Äquivalenz Theorem).** Zur Analyse der Verzögerungen in einer Struktur können die Verzögerungen in jedem Segmente berechnet werden, wobei die Strukturen (Unterbäume) an ihren Verbindungsstellen durch R-C Glieder (“passive Somas”), jedes mit dem entsprechenden Eingangswiderstand und Eingangsverzögerung der Originalstruktur .



# Kapitel 3.

## Experimentelle Methoden und Datenbasis

Die verwendeten Zellen stammen aus dem CS. Die Zellen 7/4, 4/6 und 4/1 sind ascending projection neurons (APN) und gehören zur hohen Schicht des CS. Die Zellen pb1, pb2 und af sind tecto reticulo spinal neurons (TRSN) und stammen aus der tiefen Schicht. Die experimentelle Vorgehensweise wird in [Grantyn et al. 1983] ausführlich beschrieben.

### 3.1. Experimente

Die Experimente wurden an Katzen durchgeführt, die mit Nembutal betäubt wurden (Ausgangsdosis 35 *mg/kg* i.p., Ergänzungen 3 – 5 *mg/kg* i.v. oder i.p). Der CS wurde einseitig durch Saugen des bedeckenden Gehirngewebes freigelegt und unter ununterbrochener Spülung mit Krebs-Ringerlösung bei 37 deg *C* gehalten. Neurone wurden durch retrograde Antworten auf Anregung des kontralateralen predorsal Bündels und/oder des funiculus anterior des zervikalen Rückenmarks gekennzeichnet. Abgeschrägte Elektroden (Spitzendurchmesser 1-2  $\mu m$ ), gefüllt mit einer Lösung von entweder 10%-iger Meerrettich-Peroxydase (HRP) und 0,5 *M KCl* oder 2,8 *M KCl*, wurden verwendet, um die Messungen durchzuführen. Die in einer Salzlösung gemessenen Gleichstromwiderstände der Elektroden reichten von 10 bis 25 *MΩ* (HRP-Elektroden) und 5 – 10 *MΩ* (KCl-Elektroden). Sie weisen eine lineare Strom-Spannungscharakteristik bis zu 20 – 30 *nA* auf, aber beschädigen normalerweise die untersuchten Neuronen. Unter günstigen Bedingungen schienen die Zellen die Öffnung um die Elektrodenspitze zu verschließen. Nach 5 bis 8 Minuten stabilisierte sich das Membranpotential auf Werte von über 70 *mV*, die für 30 bis 60 Minuten beibehalten wurden. Für diese Untersuchungen wurden 52 Neuronen von 14 Katzen verwendet.

Transmembrane Ströme wurden durch eine Brückenschaltung mit einem Widerstand von 100 *MΩ*, der in Serie mit der Mikroelektrode geschaltet wurde, injiziert. Herkömmliche Stromkreise wurden für den Ausgleich von Sitzpotentialen und zur Neutralisation der Eingangskapazität benutzt.

### 3.1.1. Generelle Vorgehensweise zur Bestimmung der Zeitkonstanten

Der Spannungstransient, der durch einen kurzen Stromimpuls hervorgerufen wird, kann durch eine Summe von Exponentialfunktionen beschrieben werden,

$$V(t) = V_{ss} + \sum_{n=0}^{\infty} C_n e^{-t/\tau_n} \quad (3.1.1)$$

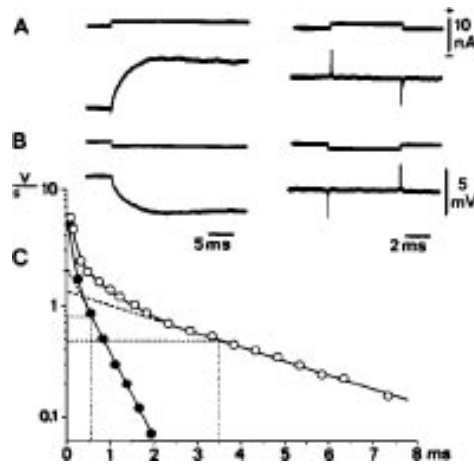
wobei  $V_{ss}$  das Ruhepotential der Membran ist. Es ist immer möglich, einen verlässlichen Wert für die langsamste Zeitkonstante  $\tau_0$  aus einem simulierten Spannungstransienten zu bestimmen. Bei experimentellen Transienten hängt die Verlässlichkeit des  $\tau_0$  Wertes vom Rauschen und von der Verteilung möglicher Nichtlinearitäten der Membran ab. Abhängig von den relativen Werten der Koeffizienten  $C_n$  ist es auch möglich, eine oder mehrere der schnelleren Zeitkonstanten  $\tau_1 \dots \tau_n$  zu bestimmen. Dies ist natürlich deutlich einfacher, wenn dazu simulierte rauschfreie Spannungstransienten verwendet werden, anstelle von experimentellen Daten. Die Extraktion der Zeitkonstanten und ihrer Koeffizienten kann auf verschiedene Weise durchgeführt werden. Dabei können mathematische Methoden, wie nichtlineare Regression, Umformungsmethoden oder Optimierungsmethoden verwendet werden. Aus praktischen Gründen ist es aber häufig ratsam sich, statt der "objektiveren" mathematischen Methoden, der graphischen Methode des Peelings zu bedienen. Dadurch werden Fehler durch grundlegende Fehlberechnungen verhindert, und das Vorhandensein von nichtlinearen Verhalten in den experimentellen Daten kann festgestellt werden.

#### 3.1.1.1. Exponentielles Peeling

Um aus experimentell ermittelten Spannungstransienten die Werte der Zeitkonstanten zu ermitteln, wird häufig die Methode des exponentiellen Peelings verwendet. Dabei wird der Transient in einem halblogarithmischen  $\Delta V / \Delta t$  Graphen dargestellt.

Aufgrund der halblogarithmischen Achsen entsprechen Geraden in dieser Darstellung Exponentialfunktionen. Der betrachtete Spannungstransient ist die Summe mehrerer solcher Exponentialfunktionen, Gleichung (3.1.1). Folglich kann versucht werden, ihn stückweise durch Geraden in dieser Darstellung zu approximieren.

Aus diesen Geraden können die Zeitkonstanten für die Zelle ermittelt werden.



**Bild 3.1.1:** Messung der Membranzeitkonstanten A, B: Linke Spalte: Aufzeichnungen des Membranpotentials (untere Kurve) von depolarisierenden (A) und hyperpolarisierenden (B) Strömen (obere Kurve). Rechte Spalte: Messungen der zugehörigen extrazellulären Brückenbalance und Gleichrichtungsströme der Mikroelektroden C: Halblogarithmischer Graph von  $\Delta V/\Delta t$  gegen die Zeit der depolarisierenden Ströme aus (A)

### 3.1.2. Bestimmung der Zeitkonstanten

Die Membranzeitkonstante wurde aus Spannungstransienten, die durch einen schwachen transmembranen Stromimpuls ( $\pm 5 \text{ nA}$ ) ausgelöst wurden, abgeleitet. Der passive Transient, der durch die Gleichung (3.1.1) beschrieben wird, ist eine Summe sehr vieler Exponentialterme. Da es nicht möglich ist sämtliche Summanden zu ermitteln, kann dieser Transient vereinfacht durch

$$V(t) = C_0 e^{-\frac{t}{\tau_0}} + C_1 e^{-\frac{t}{\tau_1}} \quad (3.1.2)$$

beschrieben werden, wobei  $\tau_0$  der Membranzeitkonstanten  $\tau_m$  entspricht und  $\tau_1$  die zweite Zeitkonstante ist. Um diese Zeitkonstanten zu erhalten, wurden die gemessenen Transienten mittels der Peeling-Methode untersucht. Die schnellen Steigungen  $dV/dt$  wurden mit  $\Delta V/\Delta t$  approximiert, wobei das Zeitintervall so kurz wie möglich ( $0,1 - 0,5 \text{ ms}$ ) gewählt wurde. Spannungstransienten wurden für die Analyse verwendet, wenn sich das Ruhepotential nicht um mehr als  $\pm 2 \text{ mV}$  während der Aufzeichnung änderte. Aufzeichnungen wurden verworfen, wenn anschließende extrazelluläre Aufzeichnungen beträchtliche Änderungen des Elektrodenwiderstandes aufdeckten (Abweichung der Brückenabgleichung von mehr als 5% von den intrazellulären Transienten, die bei entsprechenden Stromintensität gemessen wurden).

### 3.1.3. Morphologische Rekonstruktion

Die Profile der markierten neuronalen Elemente wurden unter einer 800-fachen Vergrößerung gezeichnet, und exakte Messungen der dendritischen Durchmesser wurden unter Öl-immersion ( $\times 2000$ ) durchgeführt. Eine volle Rekonstruktion des Dendritenbaumes wurde für 3 TRSN und 3 APN vorgenommen. Die Fläche der Membran wurde bestimmt durch Approximation des Somas und der Dendritensegmente als Zylinder, Kegel, Kugeln oder Ellipsoide. Der Durchmesser der Stammdendriten wurde nahe an der ersten Verzweigungen gemessen. Die Somaoberfläche wurde basierend auf einem "gleichwertigen Somadurchmesser"  $D$  entsprechend der Formel

$$D = 2\sqrt{\frac{S}{\pi}} \quad (3.1.3)$$

bestimmt, wobei  $S$  der maximale Somaprojektionsbereich ist, der durch Superposition der Somaprofile erhalten wurde, die von der vordersten Sektion gezeichnet wurden. Es wurde keine Korrektur der Schrumpfung, die aufgrund von Dehydration auftritt, durchgeführt.

#### 3.1.3.1. Schrumpfung

Die Dehydration des neuralen Gewebes während der histologischen Bearbeitung kann Ursache für Längen- und Durchmesseränderungen der Zelle sein. Diese Schrumpfungen können im Bereich von 3 bis 20 Prozent liegen. Dies ist ein schwerwiegendes Problem, wenn man versucht morphologische und elektrische Meßwerte zu verknüpfen, da das rekonstruierte Neuron eine kleinere Membranoberfläche besitzt, als das Neuron, an dem die elektrischen Messungen vorgenommen wurden. Es gibt noch keinen sicheren Weg, um derartige Schrumpfungen zu messen oder zu korrigieren.

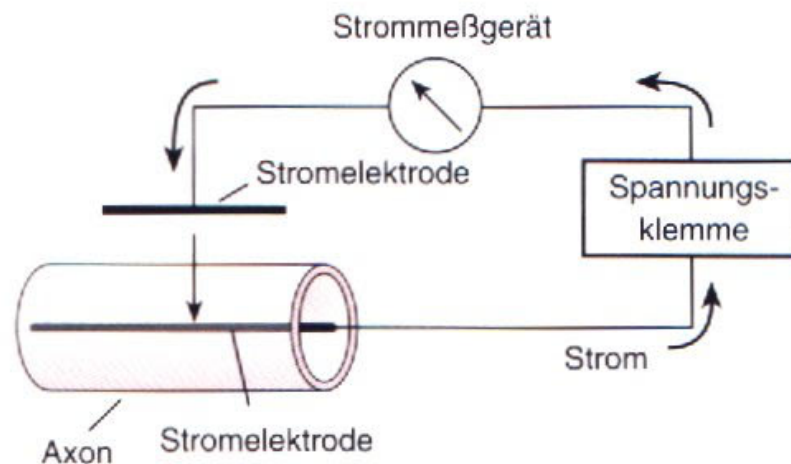
### 3.1.4. Methoden

Es gibt mehrere Möglichkeiten, an Zellen Messungen ihrer elektrischen Eigenschaften vorzunehmen. Jede dieser experimentellen Anordnungen ist dabei für unterschiedliche Aufgaben vorgesehen. Die Beschreibungen der folgenden drei Meßtechniken und die zugehörigen Bilder stammen aus [Kandel et al. 1995].

### 3.1.4.1. Voltage Clamp

Zur Untersuchung des Tintenfisch-Riesenaxons verwendeten Alan Hodgkin und Andrew Huxley 1952 die Spannungsklemme, die von Kenneth Cole 1949 entwickelt worden war. Wenn das Membranpotential eines Axons “geklemmt” wird, dann öffnen oder schließen sich auf die aufgezwungenen Potentialänderungen hin zwar immer noch die spannungs-gesteuerten Ionenkanäle, die Spannungsklemme verhindert jedoch wirkungsvoll, daß die dabei entstehenden Ströme durch die Membran das vorgegebene Membranpotential beeinflussen. Auf diese Weise kann man die Veränderung der Membranleitfähigkeit für einzelne Ionenarten bei verschiedenen Membranpotentialen messen.

Die Apparatur besteht aus einer Stromquelle, die mit einer intra- und einer extra-zellulären Elektrode verbunden ist. Man kann das Membranpotential schnell auf einen vorbestimmten Depolarisationswert springen lassen, indem man Strom durch die Membran injiziert.



**Bild 3.1.2:** Voltage Clamp Meßanordnung

Aufgrund dieser Depolarisation öffnen sich  $Na^+$ - und  $K^+$ -Kanäle. Die so entstehenden  $Na^+$ - und  $K^+$ -Ströme durch die Membran würden normalerweise das Membranpotential verändern, aber die Spannungsklemme “klemmt” es auf dem vorgegebenen Wert fest. Wenn sich die  $Na^+$ -Kanäle nach einem mäßig depolarisierenden Spannungssprung öffnen, entwickelt sich normalerweise ein Einwärtsstrom, weil  $Na^+$ -Ionen, angetrieben von der elektrochemischen Potentialdifferenz, durch diese Kanäle in die Zelle fließen. Dieser  $Na^+$ -Einstrom depolarisiert die Membran, indem er die positive Ladung an der Membrinnenseite erhöht und die an der Außenseite verringert. Die Spannungsklemme greift hier ein,

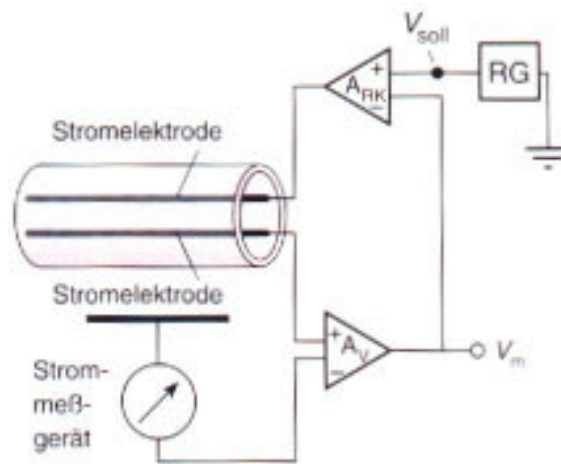


Bild 3.1.3: Voltage Clamp

indem sie gleichzeitig positive Ladungen aus der Zelle in die externe Lösung pumpt. Der Voltage-Clamp-Stromkreis erzeugt also einen gleich großen, aber entgegengesetzt gerichteten Strom und steuert so automatisch jedem Strom durch die Membran entgegen, der zu einer Abweichung des Membranpotentials vom vorgegebenen Wert führen würde. Im Endergebnis findet keine Nettoänderung der Ladungsmenge über der Membran statt und damit auch keine signifikante Verschiebung des Membranpotentials.

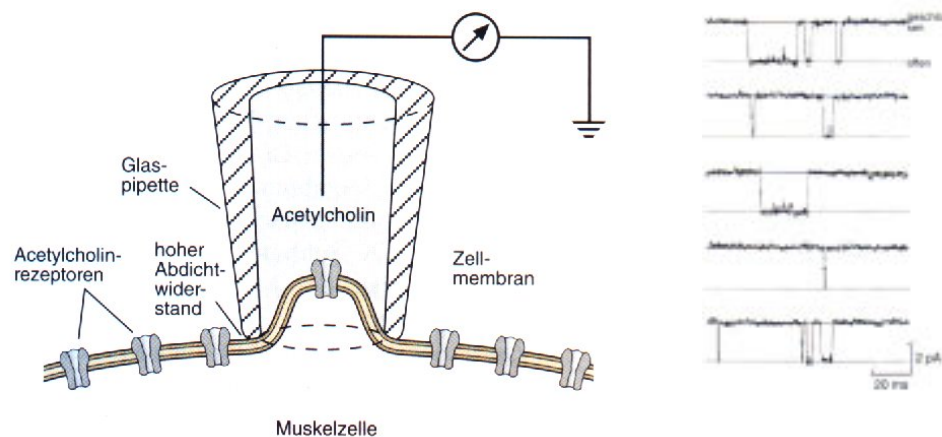
Die Spannungsklemme ist ein negativer Rückkopplungsmechanismus, also ein System, in dem der Endwert, den das System liefert (hier das gemessene Membranpotential), in den Systemeingang zurückgeführt wird, wo er mit dem vorgegebenen gewünschten Wert verglichen wird. Der Unterschied zwischen dem vorgegebenen Wert und dem Endwert (also zwischen der Soll-Spannung [command potential] und der tatsächlich gemessenen Membranspannung) aktiviert einen Regler, der gegensteuert und so automatisch die Differenz reduziert. Daher folgt im Bruchteil einer Millisekunde das Membranpotential automatisch und exakt der Soll-Spannung.

Nehmen wir zum Beispiel an, daß ein  $Na^+$ -Einwärtsstrom durch die spannungsgeordneten  $Na^+$ -Kanäle das Membranpotential stärker positiv werden läßt als die Soll-Spannung. Der Eingang in den Rückkopplungsverstärker ist gleich  $V_{soll} - V_M$ . Daher sind sowohl die Eingangs- wie auch die Ausgangsspannung des Verstärkers negativ. Diese negative Ausgangsspannung macht die interne Stromelektrode negativ und zieht so über den Voltage-Clamp-Stromkreis positive Ladung aus der Zelle. Während der Strom den Stromkreis entlang fließt, wird eine gleich große Menge positiver Ladung über die andere Elektrode in

die externe Lösung abgegeben. Eine Verfeinerung der Voltage-Clamp-Technik, die Patch-Clamp-Technik, erlaubt die Analyse von einzelnen Ionenkanälen.

### 3.1.4.2. Patch Clamp

Die Patch Clamp Technik wurde 1976 von Erwin Neher und Bert Sakmann (Nobelpreis für Physiologie und Medizin 1991) als eine Verfeinerung der Spannungsklemme (Voltage Clamp) entwickelt, um den Strom durch einzelne Ionenkanäle zu messen. Eine feine hitzepolierte Glasmikropipette mit einem Spitzendurchmesser von etwa einem Mikrometer wird dabei gegen die Membran einer Skelettmuskelfaser gepreßt. Diese hat man vorher mit proteolytischen Enzymen behandelt, um das Bindegewebe von der Muskeleoberfläche zu entfernen. Die Pipette ist mit einer Salzlösung gefüllt, die in etwa der Zusammensetzung der Extrazellulärflüssigkeit entspricht. Eine Metallelektrode in dieser Elektrolytlösung stellt die Verbindung mit einer speziellen elektrischen Meßanordnung her. Diese mißt den Strom, der durch Kanäle in der Membran unter der Pipettenspitze fließt.



**Bild 3.1.4:** Die Patch-Clamp-Anordnung. Eine Pipette mit Acetylcholin wird zur Messung transmittergesteuerter Kanäle benutzt. Strom durch einen einzelnen Ionenkanal der zwischen offenen und geschlossenen Zuständen hin und her springt.

1980 entdeckte Neher, daß sich die Verbindung zwischen Pipette und Membran wesentlich besser abdichten läßt, wenn man durch Saugen an der Meßpipette einen leichten Unterdruck anlegt. Das Ergebnis war eine Abdichtung (seal) mit einem extrem hohen Widerstand zwischen dem Pipetteninneren und dem Außenmedium. Der hohe Abdichtwiderstand verringerte das elektrische Rauschen und führte dazu, daß man diese Technik auf die ganze Bandbreite der Kanäle anwenden konnte, die an der elektrischen Erregbarkeit beteiligt

sind, auch auf Kanäle mit geringen Leitfähigkeiten. Seit dieser Entdeckung konnten Neher, Sakmann und viele andere mit Hilfe der Patch-Clamp-Technik bei einer Vielzahl von Neuronen und anderen Zellen alle drei Klassen von Ionenkanälen untersuchen: Spannungs-, Transmitter- und mechanisch gesteuerte Kanäle.

Unabhängig davon entwickelte Christopher Miller eine Methode, um Kanäle aus biologischen Membranen in planare, künstliche Lipiddoppelschichten einzubauen. Bei dieser Technik (Black-Film-Technik) werden Zellmembranen zunächst in einem Labormixer homogenisiert, durch Zentrifugation wird dann eine Fraktion abgetrennt, die ausschließlich Membranvesikel enthält. Unter geeigneten Pufferbedingungen fusionieren diese Vesikel mit einer planaren Lipidmembran, wobei die in der Vesikelmembran enthaltenen Ionenkanäle in die künstliche Membran eingebaut werden. Diese Technik hat zwei experimentelle Vorteile: Erstens erlaubt sie die Messung von Ionenkanälen aus Zellbereichen, die mit der Patch-Clamp-Technik unerreichbar sind; so hat Miller erfolgreich einen  $K^+$ -Kanal untersucht, den er aus dem inneren Membransystem des Skelettmuskels (dem sarkoplasmatischen Reticulum) isoliert hat. Zweitens können Wissenschaftler mit dieser Methode untersuchen, wie die Zusammensetzung der Membranlipide die Kanalfunktion beeinflusst.

### 3.1.4.3. Current Clamp

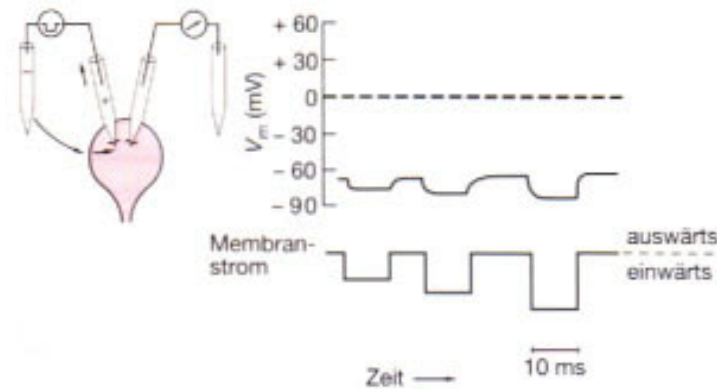
Gegen Ende der vierziger Jahre entwickelte man verlässliche Methoden, um das elektrische Potential an Zellmembranen zu messen. Diese Techniken erlauben genaue Untersuchungen des Ruhepotentials und der Aktionspotentiale.

Man positioniert mit konzentrierter Salzlösung gefüllte Glaspipetten als Elektroden beiderseits der Zellmembran. Durch vom Ende her in die Pipetten eingeführte Drähte sind die Elektroden mit einem Verstärker und einem Oszillographen verbunden. Dieser zeigt die Amplitude des Membranpotentials in Volt an.

Befinden sich beide Elektroden außerhalb der Zelle, kann man keine elektrische Potentialdifferenz messen. Sobald man jedoch eine Elektrode in die Zelle einsticht, zeigt der Oszillograph einen neuen, konstant bleibenden Wert an, das Ruhemembranpotential. Es liegt in den meisten Zellen bei etwa  $-65\text{ mV}$ .

Man kann das Membranpotential mit Hilfe einer Stromquelle, die mit einem zweiten Elektrodenpaar verbunden ist, experimentell verändern. Indem man an die intrazelluläre Elektrode dieses zweiten Paares den positiven Pol einer Stromquelle anlegt und an die extrazelluläre Elektrode den negativen, kann man durch die intrazelluläre Elektrode einen

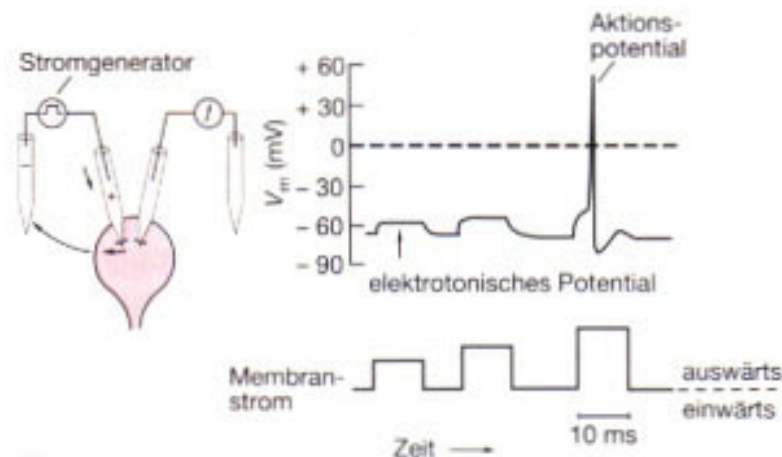




**Bild 3.1.5:** Current Clamp Versuchsaufbau und Reaktion des Membranpotentials auf Injektion eines hyperpolarisierenden Stromes.

positiven Strom in das Neuron injizieren. Dadurch wird die Innenseite der Membran stärker positiv, während die Außenseite stärker negativ wird. Man nennt diese fortschreitende Abnahme der natürlichen Ladungstrennung Depolarisation.

Kleine depolarisierende Strompulse erzeugen rein elektrotonische (passive) Potentiale in der Zelle, das Ausmaß der Potentialänderung ist dabei proportional zur Stärke der Strompulse. Irgendwann jedoch bringt der depolarisierende Strom das Membranpotential in einen kritischen Bereich, über den Schwellwert, was eine aktive Antwort auslöst: Spannungsgesteuerte Ionenkanäle öffnen sich, was seinerseits die Öffnung weiterer spannungsabhängiger Kanäle zur Folge hat. Die führt zum Aktionspotential, das sich vom elektrotonischen Potential nicht nur in seiner Entstehungsweise unterscheidet, sondern auch in seiner Amplitude und Zeitdauer.



**Bild 3.1.6:** Verhalten des Membranpotentials bei Injektion eines Depolarisierenden Stromes mittels einer Current Clamp.

Kehrt man die Stromrichtung um, legt man also an die intrazelluläre Elektrode einen - im Vergleich zur extrazellulären Elektrode - negativen Strom an, wird das Membranpotential stärker negativ. Diese Zunahme der Ladungstrennung nennt man Hyperpolarisation.

Die Antworten der Zelle auf Hyperpolarisation sind gewöhnlich rein elektrotonisch - mit ansteigender Amplitude der Strompulse nimmt die Hyperpolarisation einfach proportional zu. Normalerweise löst Hyperpolarisation keine aktive Antwort der Zelle aus.

### 3.2. Datenbasis

Drei der untersuchten Zellen stammen aus den tiefen Schichten (TRSN), die anderen drei aus der hohen Schicht (APN). Diese wurden, mittels Lichtmikroskopie, morphologisch rekonstruiert. Desweiteren wurde der Eingangswiderstand der Zellen experimentell ermittelt. Die Messungen des Eingangswiderstandes wurden für jede der Zellen separat durchgeführt, so daß die erhaltenen Meßwerte genau dieser Zelle zugeordnet werden können.

Die Messungen des Verlaufs des Membranpotentials, zur Bestimmung der Zeitkonstanten, wurden an einer Gruppe von Zellen durchgeführt, die ähnliche Eigenschaften aufwies, wie die morphologisch rekonstruierten TRSN bzw. APN. Die Messungen wurden dabei für jede der beiden Gruppen mehrmals durchgeführt. Aus dem gemessenen Spannungstransienten wurden durch exponentielles Peeling die Membranzeitkonstante  $\tau_m$  und die erste Zeitkonstante  $\tau_1$  bestimmt. Aus den so erhaltenen Serien von Zeitkonstanten wurden minimale und maximale Zeitkonstanten, sowie der Mittelwert, für die entsprechende Gruppe ermittelt. Aus den dabei gemessenen Spannungstransienten wurde ebenfalls der Eingangswiderstand errechnet, und Minimum, Maximum und Mittelwert für die entsprechende Gruppe bestimmt.

#### 3.2.1. Ergebnisse der Messungen

Der Eingangswiderstand der Zellen wurde durch direkte Messung ermittelt. Dabei wird die Potentialänderung bei einem Stromstimulus gemessen und der Eingangswiderstand mit Hilfe des ohmschen Gesetzes  $R_N = \frac{\Delta U}{\Delta I}$  berechnet. Der Eingangswiderstand wurde für jede der morphologisch rekonstruierten Zellen gemessen. Die Membranzeitkonstante wurde aus einem Spannungstransienten, der durch einen transmembranen Strompuls von  $\pm 5 \text{ nA}$  ausgelöst wurde, bestimmt. Diese Messungen der Zeitkonstanten konnten nicht an den morphologisch rekonstruierten Zellen durchgeführt werden. Deshalb wurden mehrere solche Messungen an zwei Gruppen von Zellen vorgenommen, die den beiden Zellklassen (APN und

TRSN) ähnlich sind. Über diese Messungen wurde für jede der beiden Klassen gemittelt, sowie die auftretenden Maxima und Minima bestimmt. Dabei wurde für die APN ein Mittelwert von  $\tau = 4,13 \text{ ms}$  errechnet und für die TRSN ein Mittelwert von  $\tau = 4,5 \text{ ms}$ . Ebenfalls wurden an diesen beiden Gruppen die Werte für den Eingangswiderstand gemessen und über diese gemittelt. Für die APN ergab sich ein Mittelwert von  $R_{N,mittel} = 26,6 \text{ M}\Omega$ , für die TRSN liegt dieser bei  $R_{N,mittel} = 2,5 \text{ M}\Omega$ . In Tabelle 3.2.1 sind die, bei diesen Messungen ermittelten, Minima und Maxima des Eingangswiderstandes angegeben.

Für die Messungen wurde mit einer Mikroelektrode in das Soma eingestochen, wodurch wahrscheinlich ein Loch in der Membran des Somas entstand und somit die Messungen für den Eingangswiderstand und Zeitkonstante beeinflusste.

Zell- nummer	Zellart	Eingangswiderstand in $M\Omega$			Zeitkonstante in $ms$		
		min	max	$R_{N,exp}$	min	max	mittel
7/4	APN	14	50	14,6	2,4	8	4,13
4/1	APN	14	50	15,2	2,4	8	4,13
4/6	APN	14	50	15,0	2,4	8	4,13
pb1	TRSN	0,9	4,6	1,7	3	5,8	4,5
pb2	TRSN	0,9	4,6	3,6	3	5,8	4,5
af	TRSN	0,9	4,6	1,9	3	5,8	4,5

**Tabelle 3.2.1:** Experimentell gemessene Werte für Eingangswiderstand und Membranzeitkonstante der Zellen (siehe Text)

# Kapitel 4.

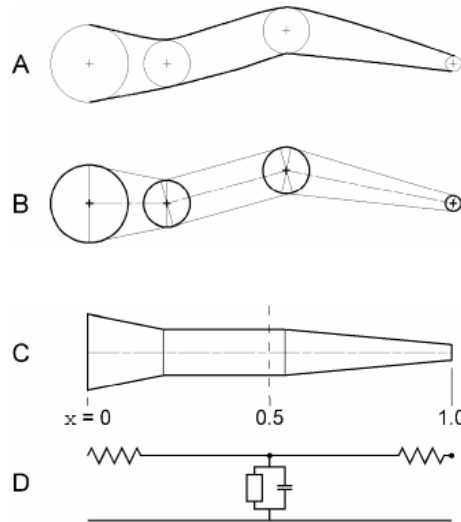
## Verwendete Simulationssysteme

### 4.1. NEURON

Die Simulationen wurden mit dem Programm NEURON durchgeführt, welches M. L. Hines und N. T. Carnevale entwickelten [Hines and Carnevale 1997]. NEURON wurde speziell für die Simulation der Membraneigenschaften von Nervenzellen entwickelt, deshalb hat es drei Vorteile gegenüber allgemeineren Simulationsprogrammen. Zum ersten braucht der Benutzer das Problem nicht in einen anderen Bereich übersetzen. Zweitens enthält NEURON Funktionen, die speziell auf die Kontrolle der Simulation und graphische Darstellung der Resultate von echten neurophysiologischen Problemen zugeschnitten wurden. Drittens sind die Berechnungen besonders effizient, da spezielle Methoden und Tricks angewendet wurden, die Vorteile aus der Struktur der Gleichungen ziehen.

Trotzdem ist das allgemeine Gebiet der Nervenzellsimulation zu groß, um mit einem einzigen Programm jedes Problem optimal zu behandeln. Jedes Simulationsprogramm hat seinen Ursprung in dem Versuch, eine begrenzte Klasse von Aufgaben zu lösen. Sowohl Simulationsgeschwindigkeit, als auch die Möglichkeit des Benutzers die konzeptuelle Kontrolle zu haben, gehen verloren, wenn versucht wird ein Programm außerhalb des Problembereiches zu verwenden, für welchen es entwickelt wurde.

NEURON ist effizient für Probleme, die von Teilen einzelner Zellen bis hin zu einer kleinen Anzahl von Zellen in denen die Kabeleigenschaften eine wichtige Rolle spielen. In Begriffen der konzeptuellen Kontrolle ist es bestens geeignet für Baumförmige Strukturen, in denen Membrankanalparameter durch diskrete lineare Funktionen der Position approximiert werden. Zwei Klassen von Problemen, für die NEURON besonders geeignet ist, sind die, in welchen Ionenkonzentrationen oder das extrazelluläre Potential nahe der Zellmembran berechnet werden müssen.



**Bild 4.1.1:** A: unverzweigter Dendrit (dicke Linien), der als NEURON-Modell dargestellt werden soll. B: Durch jedes angrenzende Paar von Durchmessermeasureungen (dicke Kreise) werden die Durchmesser eines Kegelstumpfs beschrieben, dessen Höhe der Abstand zwischen den Meßpunkten ist. Der Umriß jedes Kegelstumpfes wird durch dünnen Linien angezeigt, und eine dünne Mittellinie stellt die zentrale Achse dieser Kette der Körper dar. C: Die Mittellinie ist geradegerichtet worden, so das sie Enden der angrenzenden Abschnitte miteinander bündig abschließen. Die Skala unter der Abbildung stellt den Abstand entlang der Mittellinie des Dendriten, in dem normalisierten Position Parameter  $x$ , dar. Die vertikale gestrichelte Linie an  $x = 0,5$  teilt das Segment in zwei Hälften der gleichen Länge. D: elektrisch äquivalenter Schaltkreis dieser Sektion dargestellt als einzelnes Segment.

#### 4.1.1. Mathematische Basis

NEURON verwendet das Compartment Modell. Die Morphologie der Zellen wird aus Zylindern zusammengesetzt, für die Länge und Durchmesser bekannt sind. Auch das Soma wird durch einen solchen Zylinder repräsentiert. In jedem Zylinder liegen mindestens 3 Knoten, für die das Membranpotential berechnet wird (einer am Anfang, einer am Ende und mindestens ein Knoten im Inneren des Zylinders [bei mehreren liegen diese äquidistant]). Diese Knoten repräsentieren das Potential der gesamten ihnen zugeordneten Membran. Die Knoten am Anfang und am Ende des Segmentes stellen die Verknüpfung mit anderen Segmenten her.

Diese räumliche Diskretisierung reduziert die Kabelgleichung zu einem Satz gewöhnlicher Differentialgleichungen der Zeit. Die Auswahl der Integrationsmethode, um diese Gleichungen zu lösen, wird durch deren Stabilität, Genauigkeit und Effizienz beeinflusst.

NEURON benutzt den Euler Algorithmus, um Membranpotentiale zu berechnen. Nicht-lineare Differentialgleichungen werden normalerweise iterativ gelöst. In diesem Fall ist es jedoch möglich, die Kabelgleichung linear ohne Iteration zu lösen. Eine direkte Lösung der Spannungsgleichungen in jedem Zeitschritt  $t- > t + \Delta t$  unter Benutzung des linearisierten Membranstromes  $I(V, t) = G(V - E)$  ist hinreichend genau, solange die Leitfähigkeit  $G$  und das Umkehrpotential  $E$  zum Zeitpunkt  $t + 0,5\Delta t$  bekannt sind.

In NEURON ist, zum fitten von Daten, der Hauptachsenalgorithmus implementiert. Der Fitfunktion werden dabei, neben den zu variierenden Größen, ein Vektor, welcher die zu erreichenden Daten enthält, sowie eine Funktion zur Abschätzung des Fehlers übergeben. Die Genauigkeit, bei welcher der Algorithmus abbrechen soll, sowie die maximale Schrittwerte (Differenz zwischen Startwerten und gefundenen Werten) können dabei definiert werden.

## 4.2. MCR2NRN

Die Daten der morphologisch vermessenen Zellen wurden mit dem von mir geschriebenen Programm "MCR2NRN" vom Eingabeformat in für NEURON nutzbare Dateien umgewandelt. Dabei werden für jede Zelle drei Dateien erstellt. Die erste dieser Dateien definiert die Zelle als ein Objekt. Sie enthält, neben dem Konstruktor des Objektes, die Deklaration der Zellsegmente (soma, dendrit1[0], ..., dendrite2[0], ...), also die Namen der einzelnen Abschnitte, die NEURON verwendet. Die zweite Datei enthält die Angaben zur Verknüpfung der einzelnen Segmente, also zur Topologie des Dendritenbaumes. In der dritten Datei sind schließlich die Informationen zur Größe der einzelnen Segmente gespeichert. Die Form, in der dies geschieht, hängt davon ab, ob in der Quelldatei Informationen über die 3D-Koordinaten der einzelnen Segmente gespeichert sind. Sind derartige Daten vorhanden, werden die Segmente aus diesen zusammengesetzt und mit Durchmesser und Länge ergänzt. Ist dies nicht der Fall, so werden für alle Segmente nur Länge und Durchmesser angegeben. NEURON setzt eine Zellen, für die keine 3D Informationen vorliegen, selbstständig für eine graphische Darstellung zusammen. Da für die hier untersuchten Zellen, nur Informationen über Länge und Durchmesser zur Verfügung standen, sind alle Darstellungen der Zellen nur in diesen Punkten korrekt. Informationen über die Lage der einzelnen Segmente entsprechen aber nicht der natürlichen Zelle.

Diese Definition der Zellen als Objekte hat den Vorteil, daß mehrere gleichartige Zellen in einer Simulation verwendet werden können. Somit lassen sich mit Hilfe einmal definierter

Zellen ganze Netzwerke aus solchen Zellen entwickeln. Damit Zellen, die mit ihren 3D-Koordinaten definiert sind, nicht alle an derselben Position in der graphischen Darstellung gezeichnet werden, kann für jede Instanz einer solchen Zelle eine Verschiebung in Richtung der  $x$ ,  $y$  und  $z$ -Achse angegeben werden.

### **4.3. DENDRIT**

Das von Michael Ohme entwickelte Programm DENDRIT wurde benutzt, um die morphologischen Daten der Zellen zu ermitteln. DENDRIT verwendet dazu die Dateien im MCR-Format. Somit war es auch möglich nachzuweisen, daß die Umwandlung des Dateiformates mit dem Programm MCR2NRN korrekt funktioniert.

### **4.4. Statistische Datenauswertung**

Die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde mit dem Programm SPSS durchgeführt. Dabei wurden die erhaltenen Daten zunächst mit dem Kolmogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung untersucht. Nicht normal verteilte Ergebnisse wurden auf Gleichheit ihrer Verteilungsfunktion überprüft. Dazu wurden der Mann-Whitney sowie der Kolmogorov-Smirnov Test verwendet. Die Nullhypothese ist in beiden Fällen die Gleichheit der Verteilungsfunktion. Die Alternativhypothese des Mann-Whitney Test ist die Ungleichheit der Mediane. Der Kolmogorov-Smirnov Test testet gegen die Alternativhypothese, daß die Verteilungen in einem Parameter voneinander abweichen.

# Kapitel 5.

## Ergebnisse

### 5.1. Morphologischer Vergleich

#### 5.1.1. Größe

Die beiden vorhandenen Zellklassen weisen deutliche Unterschiede bezüglich ihrer Morphologie auf. Die Zellen der tiefen Schichten sind deutlich größer als die aus den hohen Schichten. Dabei ist das Volumen der TRSN im Durchschnitt etwa viermal größer als das der APN. Ihre Oberfläche ist im Mittel um den Faktor 2,8 größer. Das Verhältnis der Membranoberfläche des Dendritenbaumes zu der des Somas ist bei den APN mit  $A_D/A_S = 20,08$  höher als bei den TRSN mit  $A_D/A_S = 12,03$ . Dadurch wirkt das Soma bei TRSN als stärkere elektrische Last. Der maximale Abstand von Soma und Dendritenende ist bei APN ungefähr doppelt so hoch als bei den TRSN. Auch die durchschnittliche Länge eines solchen dendritischen Pfades ist bei den APN höher. Dafür ist der durchschnittliche Durchmesser der Dendriten dieser Zellen etwa um den Faktor 3 geringer als bei den TRSN.

Zell- nummer	Länge Dendriten		Durchmesser der Dendritensegmente
	max	mittel	
7/4	1080	484	0,8
4/1	1171	660	0,54
4/6	1751	936	1,192
pb1	725	440	3,895
pb2	541	313	3,429
af	577	351	3,689

**Tabelle 5.1.1:** Größenverhältnisse der Dendriten. Maximale und durchschnittliche Länge eines dendritischen Pfades und mittlerer Durchmesser der Segmente in  $\mu m$ .

Auffällig ist dabei, daß die pb2 Zelle im Vergleich zu den beiden anderen TRSN ein in etwa um die Hälfte geringeres Volumen besitzt. Auch ihre Oberfläche ist in etwa nur halb so groß, wie die, der anderen beiden TRSN.

Bei den APN sind derartige Abweichungen nicht festzustellen, da sich keine zwei der drei Zellen so stark gleichen, daß die dritte als außergewöhnlich auffallen würde. Die 7/4 Zelle



ist die kleinste und die 4/6 Zelle die größte der APN. Die 4/1 Zelle, besitzt die dünnsten Dendriten. Dies ist insofern auffällig, da die sonstigen gemessenen Werte dieser Zelle jeweils zwischen denen der 7/4 und der 4/6 Zelle liegen.

Zell- nummer	Oberfläche			Volumen	$A_D/A_S$
	gesamt	Soma $A_S$	Dendriten $A_D$		
7/4	22444	1360	21084	72	15.5
4/1	40071	1832	38239	112	20.87
4/6	83839	3372	80520	136	23.88
pb1	186287	10000	176287	551	17.63
pb2	79529	6828	72701	234	10.65
af	151678	17204	134474	518	7.82

**Tabelle 5.1.2:** Größenverhältnisse der Zellen. Oberfläche der gesamten Zelle, des Somas und des Dendritenbaumes in  $\mu m^2$ , Volumen der Zellen in  $\mu m^3$ , und Verhältnis von Dendritenbaumoberfläche zu Somaoberfläche.

### 5.1.2. Morphotonische Größe

Die morphotonische Größe eines Zylinders wird berechnet mittels

$$X = \frac{L}{\sqrt{d}} \quad (5.1.1)$$

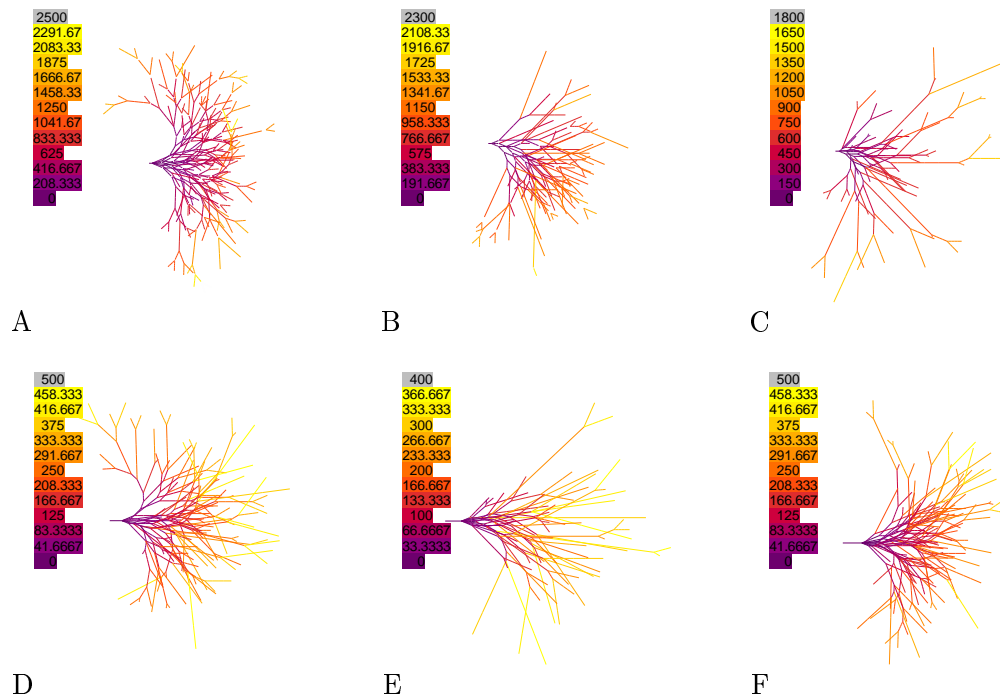
dabei ist  $L$  die Länge des Zylinders und  $d$  dessen Durchmesser. Durch die Einführung dieser Größe wird ein Vergleich der Zellen ohne ihre elektrischen Eigenschaften möglich.

Dabei wird deutlich, daß die APN morphotonisch viel größer sind als die TRSN.

### 5.1.3. Verzweigungen

Die Anzahl der Terminalsegmente zeigt, wie stark eine Zelle verzweigt, d.h. wie komplex sie ist. Alle Stammdendriten der Zellen verzweigen. Unter diesen Verzweigungen treten in den TRSN 11 und in den APN 7 Trifukationen auf.

Es ist ungünstig, die Zellen der beiden Schichten zu Gruppen zusammenzufassen, da jede der Gruppen eine Zelle enthält, die sich topologisch sehr stark von den anderen beiden Zellen der Gruppe unterscheidet. Da jede dieser Zellgruppen nur aus drei Zellen besteht, ist es nicht möglich den dadurch verursachten Fehler herauszumitteln, oder festzustellen, ob nicht die beiden einander ähnlichen Zellen die Ausnahmeerscheinung in dieser Gruppe sind.



**Bild 5.1.1:** Morphotonische Längen der Zellen nach Gleichung (5.1.1)  
A: 4/1 B: 4/6 C: 7/4 D: pb1 E: pb2 F: af

Einige Eigenschaften, nämlich die Anzahl der Stammdendriten und die Verzweigungsordnung, können trotz dieser Einschränkung auf die Gruppen verallgemeinert werden. Die APN haben in jedem Fall weniger Stammdendriten als die TRSN. Die Verzweigungsordnung der APN ist aber etwas höher, als die der TRSN. Aber auch hier hebt sich schon die APN 4/1 von den anderen beiden Zellen ihrer Gruppe ab. Sie besitzt mit 6 Stammdendriten doppelt so viele wie die beiden anderen Zellen. Ihre Verzweigungsordnung ist mit 12 ebenfalls etwas größer als die der beiden anderen. Nicht ganz so auffällig sind die Abweichungen bei der TRSN pb2. Sie hat zwar mit 10 Stammdendriten die meisten innerhalb ihrer Gruppe, aber die Abweichung von den beiden anderen Zellen mit 7 bzw. 9 Stammdendriten ist nicht so stark. Eine deutlichere Abweichung ist bei der maximalen Verzweigungsordnung sichtbar. Dort liegt die pb2 Zelle mit 6 unter den Werten der beiden anderen TRSN von 8 und 9.

Die Anzahl der Terminalsegmente ist für die APN 7/4 und 4/6 sowie für die TRSN pb2 am geringsten. Die anderen drei Zellen, d.h. die TRSN pb1 und af, sowie die APN 4/1, haben deutlich mehr Terminalsegmente. Die Unterschiede in der Anzahl der Terminalsegmente sind darauf zurückzuführen, daß die APN weniger Verzweigungen besitzen als die

TRSN. Dies gilt natürlich nicht für die APN 4/1 und die TRSN pb2. Für diese gilt, daß die Zelle 4/1 mehr Verzweigungen besitzt als jede der TRSN, und die Zelle pb2 deutlich weniger Verzweigungen aufweist, als jede der APN. Dies verdeutlicht noch einmal ihre topologische Sonderstellung in der jeweiligen Gruppe.

Zell-nummer	Stamm-dendriten	Terminal-segmente	maximale Ordnung	Anzahl der Verzweigungen
7/4	3	71	10	68
4/1	6	176	12	165
4/6	3	92	10	90
pb1	7	135	9	124
pb2	10	63	6	51
af	9	129	8	118

**Tabelle 5.1.3:** Verzweigungen der Dendritenbäume

#### 5.1.4. Verzweigungsexponenten

Der Verzweigungsexponent beschreibt die Veränderung des Durchmessers der Dendriten an Verzweigungen.

$$d_{stamm}^{vep} = \sum_{i=1}^n d_i^{vep}$$

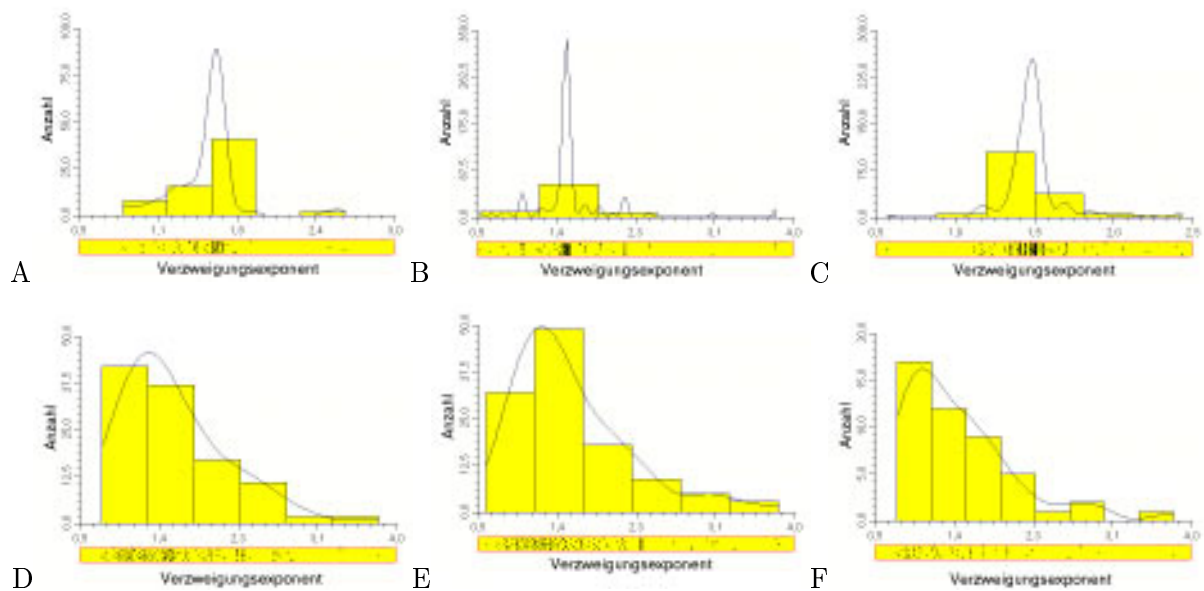
Ein Wert von  $vep = 1,5$  ist eine von vier Bedingungen dafür, daß der Baum zu einem elektrisch äquivalenten Kabel ohne Verzweigungen reduziert werden kann. Damit wird die Morphologie der Zelle deutlich vereinfacht, was Vorteile für die Simulationsgeschwindigkeit bringt. Der durchschnittliche Verzweigungsexponent liegt bei allen Zellen im Bereich von  $1,5 (\pm 0,064)$ .

Auch bei den Verzweigungsexponenten fallen die Zellen 4/1 und pb2 auf, da sie die einzigen Zellen sind, deren durchschnittliche Verzweigungsexponenten kleiner als 1,5 sind.

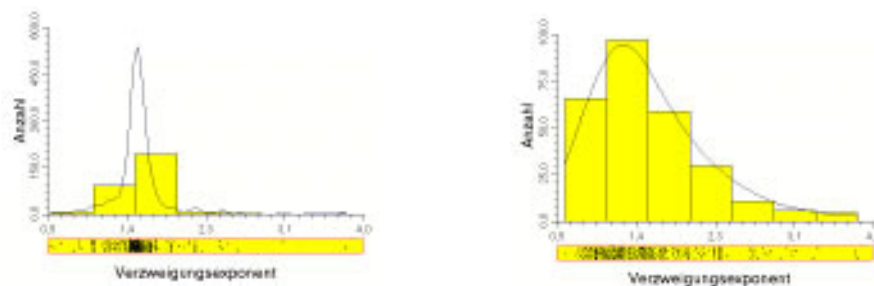
Die Verzweigungsexponenten der einzelnen Zellen sind nicht normalverteilt (Bild 5.1.2). Faßt man die Zellen entsprechend ihrer Gruppenzugehörigkeit zusammen, so sind auch die Verzweigungsexponenten dieser Gruppen nicht normalverteilt (Bild 5.1.3).

Zell- nummer	Verzweigungsexponent				
	gesamt	1	2	3	$\geq 4$
7/4	1.509	1.133	1.607	1.589	1.492
4/1	1.49	1.407	1.422	1.594	1.483
4/6	1.545	1.758	1.398	1.391	1.581
APN	1.529				
pb1	1.535	1.513	1.285	1.501	1.665
pb2	1.436	1.302	1.395	1.992	1.382
af	1.545	1.424	1.262	1.768	1.623
TRSN	1.509				

**Tabelle 5.1.4:** Verzweigungsexponenten für die gesamte Zelle und für Verzweigungen der Ordnung 1, 2, 3 und  $\geq 4$



**Bild 5.1.2:** Histogramme der Verzweigungsexponenten der einzelnen Zellen (A: 7/4 B: 4/6 C: 4/1 D: af E: pb1 F: pb2)



**Bild 5.1.3:** Histogramme der Verzweigungsexponenten der beiden Zellgruppen (links: APN; rechts: TRSN)

## 5.2. Parameterbestimmung

Aus den beiden Werten Eingangswiderstand und Membranzeitkonstante sind die Parameter Membrankapazität, Membranwiderstand und Axialwiderstand zu bestimmen. Aus den zwei bekannten Werten sollen drei (bei Modellen mit Shunt sogar vier) Parameter ermittelt werden, also ist das Problem unterbestimmt.

Aus diesen Grund ergibt sich folgende Vorgehensweise für die Bestimmung der gesuchten Parameter. Zunächst wird ein Modell mit uniformen Membranwiderstand verwendet, da die Parameterbestimmung in diesen Modell einfacher ist.

### 5.2.1. Uniformes Modell

Unter der Annahme eines gleichförmigen Membranwiderstandes und eines festen Wertes von  $1 \mu F/cm^2$  für die Membrankapazität, läßt sich  $r_m$  mittels der Gleichung

$$\tau = c_m r_m \quad (5.2.1)$$

berechnen. Für diesen Membranwiderstandswert kann man, mit dem gemessen Eingangswiderstand, einen Wert für den Axialwiderstand fitten. Die so erhaltenen Werte sind für die meisten Zellen sehr unwahrscheinlich, da in vielen Fällen die  $r_i$  Werte viel zu gering sind.

Zelle	$r_i$	$c_m$	$r_m$
74	79.043114	2.275485	1196.623163
46	244.86998	1.221769	2406.817114
41	149.985094	1915729	1423.512687
af	208.153783	1.613219	1990.148811
pb1	190.821127	1.70625	1935.020467
pb2	206.566043	1.69263	1911.944148

**Tabelle 5.2.1:** Unter der Annahme eines uniformen Membranwiderstandes gefittete Parameter

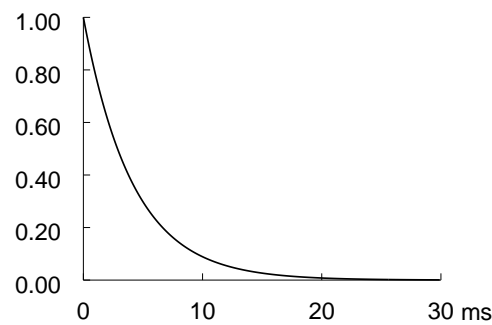
In den Fällen mit gültigen  $r_i$  Werten sind häufig die Werte für die Membrankapazitätswerte zu hoch. Aber auch in den Fällen, in denen alle Parameter in den vorgegebenen Grenzen bleiben, ist aufgrund der experimentellen Methode, bei der die Zellmembran durchstochen wird, nicht anzunehmen, daß der Membranwiderstand, wegen des Loches im Soma, über der gesamten Zelle uniform ist. Deshalb muß ein ungleichförmiger Membranwiderstand gewählt werden.

### 5.2.2. Nicht uniformes Modell

Es gibt mehrere Arten von Ungleichförmigkeit des Membranwiderstandes. Der Membranwiderstand könnte mit der Entfernung vom Soma stetig zunehmen, oder er steigt sprunghaft beim Übergang vom Soma in den Dendritenbaum an, und bleibt in diesem konstant. Für die zweite Möglichkeit spricht, daß bei den Messungen spitze Elektroden verwendet wurden, die wahrscheinlich ein Loch in die Zellmembran gerissen haben, und somit den Membranwiderstand verändert haben. Um festzustellen wie groß dieser Unterschied im Membranwiderstand ist, werden die Werte für  $c_m$  und  $r_i$  in einem Bereich variiert, der für diese Parameter wahrscheinlich ist, d.h.  $0.8 < c_m < 1.2$ ,  $50 < r_i < 1000$ . Für jede Kombination dieser beiden Parameter werden die Werte für  $r_{m,soma}$  und  $r_{m,Dendriten}$  gefittet. Da es für den Fall eines ungleichförmigen Membranwiderstandes keine Formel, wie die Gleichung (5.2.1), gibt, muß versucht werden, einen simulierten Spannungstransienten an den experimentell ermittelten Transienten anzupassen. Dieser experimentelle Transient ist aber für diese Zellen nicht verfügbar, deshalb habe ich einen solchen Transienten aus den Werten der Zeitkonstante und des Eingangswiderstandes berechnet, und die simulierten Spannungstransienten an diesen angepaßt. Die Berechnung erfolgte mittels der Gleichung

$$v(t) = R_N I e^{\frac{t}{\tau}} \quad (5.2.2)$$

wobei  $I$  der Strom in mA ist, der in der Simulation als Stimulus benutzt wird, und  $R_N$  der gemessene Eingangswiderstand und  $\tau$  die Zeitkonstante sind.



**Bild 5.2.1:** Berechneter Transient für die Dauer von 30 ms und der Zeitkonstanten  $\tau = 4.13$  mit der Gleichung (5.2.2)

Sämtliche Simulationen erfolgen dabei mit voller Morphologie. Dadurch haben auch noch weitere Zeitkonstanten Einfluß auf den Spannungstransienten. Da aber nur die Membranzeitkonstante bekannt ist, bzw. der Koeffizient der ersten Zeitkonstante nicht bekannt

ist und diese somit nicht verwendet werden kann, ist der berechnete Transient für den anfänglichen Verlauf sehr ungenau, da weitere Zeitkonstanten diesen sehr stark beeinflussen, wohingegen die Membranzeitkonstante den späteren Verlauf des Potentials bestimmt. Deshalb werden für den Fit die ersten 15 ms des Transienten nicht benutzt.

Zelle	7/4	4/6	4/1	pb1	pb2	af
Shunt-Faktor	40	20	43	66	46	35

**Tabelle 5.2.2:** Shunt-Faktoren der Zellen unter Verwendung der minimalen gemessenen Membranzeitkonstanten

Mit den so ermittelten Werten für den Shunt Faktor kann dieser nun als fester Wert angenommen werden. Jetzt hat man also die Meßwerte des Eingangswiderstandes und der Zeitkonstanten und einen Wert für den Shunt-Faktor, daraus sind nun Werte für Membranwiderstand und kapazität sowie Axialwiderstand zu bestimmen. Zuerst werden Startwerte für die Parameter  $r_m$  und  $r_i$  gewählt, der Wert von  $c_m$  wird auf  $1 \mu F/cm^2$  festgelegt. Dann wird aus diesen Werten der Eingangswiderstand  $R_N$  berechnet. Die Werte für  $r_i$  und  $r_m$  werden nun solange variiert, bis der berechnete Eingangswiderstand mit dem gemessenen übereinstimmt. Da der Eingangswiderstand im steady state (Frequenz  $f = 0$ ) gemessen wurde hat der  $c_m$  Wert keinen Einfluß, solange er sich in dem normalerweise angenommenen Bereich von 0.5 bis  $3 \mu F/cm^2$  befindet. Diese Berechnungen werden für die morphologisch vollständig rekonstruierte Zelle durchgeführt. Die so ermittelten Werte hängen von den gewählten Startwerten ab. Da hier aus dem Eingangswiderstand zwei Parameter bestimmt werden sollen gibt es hierfür keine eindeutige Lösung, sondern es wird eine Kurve im  $(r_i, r_m)$ -Raum gefunden, für die ein gegebenes  $R_N$  erreicht wird.

Im nächsten Schritt werden dann die Werte für  $r_i$  und  $r_m$  festgehalten. Somit kann nur noch der Parameter der Membrankapazität  $c_m$  variiert werden. Dies wird solange durchgeführt, bis die bestmögliche Approximation des experimentellen Spannungstransienten durch einen mit diesem Modell simulierten Transienten erreicht wird. Dazu wird der Fehler, zwischen dem simulierten Spannungsverlauf und einem aus  $\tau$  berechneten Transienten, ermittelt. Auch in diesem Fall werden die ersten 15 ms des Transienten nicht mit gefittet. Jedoch wird hier nur noch der passende  $c_m$  Wert gesucht, alle anderen Parameter blieben unverändert. Diese Simulationen werden für Soma-Shunt-Faktoren durchgeführt, die zwischen  $\beta = 1$  und dem für die Zelle ermittelten Faktor liegen. Mit diesem Vorgehen

werden für alle Zellen Parameterkombinationen ermittelt, die keine Werte enthalten, die Aufgrund von physischen Gegebenheiten vollkommen auszuschließen sind.

### 5.3. Ergebnisse des Parameterfittens

Für die Bestimmung der Parameter wurde der für die spezielle Zelle gemessene Eingangswiderstand  $R_{N,exp}$  verwendet. Die Zeitkonstante wurde aus dem für die Zellgruppe möglichen Bereich gewählt, da diese nicht für die Zellen bestimmt wurde.

Für alle Zellen gilt, daß die ermittelten Werte für die Zeitkonstanten sehr groß sind für den jeweils gemessenen  $R_{N,exp}$  Wert. Bei Verwendung der Mittelwerte der Messungen liegen die Membrankapazitätswerte nur dann in einem Bereich von  $1 \mu F/cm^2$  bis  $3 \mu F/cm^2$ , wenn der Axialwiderstand sich im Bereich von  $50 \Omega cm$  bis  $100 \Omega cm$  befindet. Ein Wert von  $50 \Omega cm$  entspricht ungefähr dem Widerstand der reinen intrazellulären Flüssigkeit, dies ist äußerst unwahrscheinlich, da in der Zelle auch Zellorganellen vorhanden sind, die den Widerstand erhöhen. Wenn man dies berücksichtigt, ist ein Axialwiderstandswert von mindesten  $200 \Omega cm$  wahrscheinlicher. Eine Möglichkeit den Wert des Axialwiderstandes zu erhöhen ist die Einführung des Shunt-Faktors. Nur in wenigen Fällen führt dies aber bei den untersuchten Zellen zu dem erhofften Ergebnis. Die andere Methode, um derartige  $r_i$  Werte zu erhalten, ist es Werte für die Zeitkonstante anzunehmen, für die gilt  $\tau_{min} \leq \tau \leq \tau_{mittel}$ , d.h. die Zeitkonstante liegt zwischen dem Minimum der gemessenen Werte und deren Mittelwert. Unter diesen Voraussetzungen lassen sich für alle Zellen mögliche Kombinationen der Parameter finden. Bei einigen Zellen ist es sogar möglich, dies in einem Modell mit uniformen Membranwiderstand ( $\beta = 1$ ) zu erreichen.

Die gefundenen Soma-Shunt-Faktoren sind dabei nicht eindeutig, d.h. auch für andere Werte von  $\beta$  existieren Werte für Axialwiderstand und Membrankapazität die nicht auszuschließen sind. Die, für die weiteren Untersuchungen verwendeten, Parameterkombinationen für die einzelnen Zellen sind in den Tabellen 5.3.1 bis 5.3.6 enthalten. Diese wurden ausgewählt, weil sie für alle Parameter Werte besitzen, die in Bereichen liegen, die als vernünftig angesehen werden. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf einen Membrankapazitätswert von  $0.7 \leq c_m \leq 2$  gelegt. Eine Aufstellung aller erhaltenen Simulationsergebnisse befindet sich in Anhang A. Bei Verwendung der maximalen gemessenen Zeitkonstante ist es nicht möglich, gültige Parameterkombinationen zu finden. Die Werte für die Membrankapazität liegen in diesen Fällen deutlich über den verwendeten Maximum für die Zeitkonstante von  $c_m = 2$ . Für die APN haben Parameterkombinationen, in



$R_N$	$\tau_m$	Shunt-Faktor	$r_{m,Soma}$	$r_{m,Dendriten}$	$r_i$	$c_m$
14.6	2.4	21	206.69	4340.42	311.06	1.31
14.6	2.4	31	194.13	6018.14	347.9	1.05
14.6	2.4	41	187.72	7696.69	363.22	0.87

**Tabelle 5.3.1:** Parameterkombinationen der 7/4 Zelle zur Berechnung der funktionellen Eigenschaften  $R_N$  in  $M\Omega$ ,  $\tau$  in ms,  $r_{m,Soma}$ ,  $r_{m,Dendriten}$  in  $\Omega cm^2$ ,  $r_i$  in  $\Omega cm$  und  $c_m$  in  $\mu F/cm^2$

$R_N$	$\tau_m$	Shunt-Faktor	$r_{m,Soma}$	$r_{m,Dendriten}$	$r_i$	$c_m$
15.2	2.4	10	352.12	3521.18	318.27	1.31
15.2	2.4	21	297.99	6257.72	370.23	0.87
15.2	4.13	51	266.64	13598.81	370.63	1.94

**Tabelle 5.3.2:** Parameterkombinationen der 4/1 Zelle zur Berechnung der funktionellen Eigenschaften  $R_N$  in  $M\Omega$ ,  $\tau$  in ms,  $r_{m,Soma}$ ,  $r_{m,Dendriten}$  in  $\Omega cm^2$ ,  $r_i$  in  $\Omega cm$  und  $c_m$  in  $\mu F/cm^2$

$R_N$	$\tau_m$	Shunt-Faktor	$r_{m,Soma}$	$r_{m,Dendriten}$	$r_i$	$c_m$
15	2.4	1	2406.82	2406.82	244.87	1.22
15	4.13	10	657.91	6579.14	422.14	1.87
15	4.13	21	570.51	11980.68	406.22	1.35

**Tabelle 5.3.3:** Parameterkombinationen der 4/6 Zelle zur Berechnung der funktionellen Eigenschaften  $R_N$  in  $M\Omega$ ,  $\tau$  in ms,  $r_{m,Soma}$ ,  $r_{m,Dendriten}$  in  $\Omega cm^2$ ,  $r_i$  in  $\Omega cm$  und  $c_m$  in  $\mu F/cm^2$

denen die minimale gemessene Zeitkonstante und hohe Werte für den Soma-Shunt-Faktor angenommen werden, wiederum zu niedrige Membrankapazitätswerte. Für die TRSN sind unter diesen Voraussetzungen zwar die Membrankapazitätswerte gültig, aber die Werte für den Axialwiderstand sind zu hoch. Für die Zellen 4/6, pb1, pb2 und af ist auch ein Modell mit uniformen Membranwiderstand aufgrund der Parameter, nicht auszuschließen. Aber dieses Modell ist durch die Meßmethode sehr unwahrscheinlich.

Bei Verweisen auf eine bestimmte Parameterkombination im Folgenden wird diese durch die Nummer der Zelle gefolgt von den ersten drei Ziffern des Membrankapazitätswertes identifiziert (z.B. bezeichnet "af 158" die af Zelle mit  $r_i = 454.31 \Omega cm$ ,  $c_m = 1.58 \mu F/cm^2$ ,  $r_{m,Dendriten} = 15557.16 \Omega cm^2$  und  $r_{m,Soma} = 305.04 \Omega cm^2$ ). Diese Bezeichnungen sind für die ausgewählten Fälle eindeutig. Wenn der Membranwiderstand des Somas auf den der Dendriten erhöht wird, um den Shunt-Faktor zu beseitigen, wird die Kennzeichnung der

$R_N$	$\tau_m$	Shunt-Faktor	$r_{m,Soma}$	$r_{m,Dendriten}$	$r_i$	$c_m$
1.7	3	1	1935.02	1935.02	190.82	1.71
1.7	3	10	317.59	3175.91	304.22	1.47
1.7	3	31	201.95	6260.52	396.35	1.07
1.7	3	61	172.15	10501.12	496.04	0.85
1.7	4.5	51	180.86	9223.66	364.62	1.74

**Tabelle 5.3.4:** Parameterkombinationen der pb1 Zelle zur Berechnung der funktionellen Eigenschaften  $R_N$  in  $M\Omega$ ,  $\tau$  in ms,  $r_{m,Soma}$ ,  $r_{m,Dendriten}$  in  $\Omega cm^2$ ,  $r_i$  in  $\Omega cm$  und  $c_m$  in  $\mu F/cm^2$

$R_N$	$\tau_m$	Shunt-Faktor	$r_{m,Soma}$	$r_{m,Dendriten}$	$r_i$	$c_m$
3.6	3	1	1911.94	1911.94	206.57	1.69
3.6	3	10	381.46	3814.57	310.27	1.34
3.6	3	21	289.43	6078	394.43	1.12
3.6	4.5	61	232.94	14209.07	458.09	1.65

**Tabelle 5.3.5:** Parameterkombinationen der pb2 Zelle zur Berechnung der funktionellen Eigenschaften  $R_N$  in  $M\Omega$ ,  $\tau$  in ms,  $r_{m,Soma}$ ,  $r_{m,Dendriten}$  in  $\Omega cm^2$ ,  $r_i$  in  $\Omega cm$  und  $c_m$  in  $\mu F/cm^2$

$R_N$	$\tau_m$	Shunt-Faktor	$r_{m,Soma}$	$r_{m,Dendriten}$	$r_i$	$c_m$
1.9	3	1	1990.15	1990.15	208.15	1.61
1.9	3	10	449.22	4492.2	333.48	1.24
1.9	3	21	358.36	7525.47	385.01	1.02
1.9	3	31	329.62	10218.13	422.87	0.92
1.9	4.5	51	305.04	15557.16	454.31	1.58

**Tabelle 5.3.6:** Parameterkombinationen der af Zelle zur Berechnung der funktionellen Eigenschaften  $R_N$  in  $M\Omega$ ,  $\tau$  in ms,  $r_{m,Soma}$ ,  $r_{m,Dendriten}$  in  $\Omega cm^2$ ,  $r_i$  in  $\Omega cm$  und  $c_m$  in  $\mu F/cm^2$

Parameterkombination durch ein “u” ergänzt (z.B. ist “af 158 u” identisch mit “af 158” bis auf den Wert  $r_{m,Soma} = 15557.16 \Omega cm$ ).

Für diese Parameterkombinationen können die jeweiligen elektrotonischen Längen der Dendriten berechnet werden mittels Gleichung (2.1.3).

Die TRSN sind im Durchschnitt elektrotonisch kürzer als die APN. Für spezielle Parameterkombinationen kehrt sich dieses Verhältnis allerdings um. Da für die Zellen aber unterschiedliche Parameter verwendet werden, kann man diese nicht direkt miteinander vergleichen.

Zell- nummer	elektrotonische Länge		
	min	max	$\mu$
74 131	91.16995	623.89944	305.08748
74 131 u	55.47347	588.20296	269.391
74 105	90.699345	569.16247	282.82621
74 105 u	49.822678	528.2858	241.94955
74 087	88.703338	521.00591	262.29444
74 087 u	45.015949	477.31852	218.60705
46 122	259.33161	1135.9119	616.29338
46 134	188.37655	694.41647	394.4467
46 134 u	149.70932	655.74924	355.77946
46 186	238.05029	934.17848	521.5284
46 186 u	205.94596	902.07415	489.42406
41 131	86.657815	745.60189	433.18859
41 131 u	86.657815	717.51855	405.74351
41 087	70.110375	618.1523	365.0556
41 087 u	70.110375	580.50731	328.26618
41 194	47.58561	437.80442	265.6068
41 194 u	47.58561	394.00437	222.80221

**Tabelle 5.3.7:** elektrotonische Längen der APN für die gewählten Parameterkombinationen; minimale und maximale Länge vom Soma zu den Terminalsegmenten sowie deren Mittelwert  $\mu$ . Erklärung der Zellnummerierung siehe Text

## 5.4. Grundlegende Probleme

Es gibt drei Problemebenen beim Versuch ein Modellneuron einem realen biologischen Neuron anzupassen. Die erste Ebene enthält dabei die experimentellen Fehler. So können die Eigenschaften von Neuronen in experimenteller Umgebung zumindest prinzipiell von denen im “normalen” Zustand abweichen. Dies kann zum Beispiel durch die Anästhesie, Verletzungen der Zellen durch Mikroelektroden, Injektion von Ionen oder Farbstoffbestandteilen und schließlich durch die Befestigung des Zellgewebes geschehen. Jeder dieser Punkte kann die Gültigkeit der Interpretation von experimentellen Daten beeinflussen. Der Prozeß des Beobachtens des Experimentes, der natürlich notwendig ist, kann als Quelle von Unsicherheiten nicht ausgeschlossen werden, ein Punkt der in der Quantenphysik gut verstanden wurde. Die zweite Ebene betrifft zufällige und semantische Meßfehler. Dies sind zum einen Rauschen bei experimentellen Aufzeichnungen und zum anderen Probleme bei der

Zell- nummer	elektrotonische Länge		
	min	max	$\mu$
af 161	120.43028	416.02426	270.43597
af 124	179.44884	428.47813	305.82425
af 124 u	101.459	350.48829	227.83441
af 102	191.49904	398.23372	296.41111
af 102 u	84.227416	290.96209	189.13949
af 092	198.76415	384.69984	293.12132
af 092 u	75.753534	261.68922	170.1107
af 157	202.56701	358.75819	281.82967
af 157	63.635087	219.82627	142.89775
pb1 170	132.183	487.03633	308.16187
pb1 146	197.81643	547.54826	371.25545
pb1 146 u	130.27524	480.00707	303.71426
pb1 174	206.92531	431.59525	318.34363
pb1 174 u	83.689635	308.35958	195.10796
pb1 107	221.90646	506.2313	362.90884
pb1 107 u	105.91111	390.23595	246.91349
pb1 084	240.86812	486.46283	362.66345
pb1 084 u	91.484116	337.07882	213.27945
pb2 169	85.92063	383.06007	233.35296
pb2 134	125.98181	383.80114	253.9046
pb2 134 u	74.550856	332.37019	202.47365
pb2 112	142.70399	372.99218	256.96659
pb2 112 u	66.58997	296.87816	229.45213
pb2 164	148.91592	311.23095	127.4711
pb2 164 u	46.934897	209.24992	180.85257

**Tabelle 5.3.8:** elektrotonische Längen der TRSN für die gewählten Parameterkombinationen; minimale und maximale Länge vom Soma zu den Terminalsegmenten sowie deren Mittelwert  $\mu$ . Erklärung der Zellnummerierung siehe Text

anatomischen Rekonstruktion der Zelle. Die dritte Ebene umfaßt sämtliche Probleme der Modellauswahl und Modellinterpretation, wie oben beschrieben.

## 5.5. Funktionale Charakterisierung

Mit den gefundenen Parametern kann die Zelle vollständig elektrotonisch rekonstruiert werden. Für die Modelle, in denen ein nicht uniformer Membranwiderstand benutzt wird, wurden Abschwächung und Verzögerung zweimal berechnet. Zur ersten Berechnung wurden die Widerstandswerte für Soma und Dendriten so übernommen, wie sie durch den Fit bestimmt wurden. Dabei wird angenommen, daß der Soma-Shunt-Faktor ausschließlich durch die elektrischen Eigenschaften der Zellmembran hervorgerufen wird. Bei der zweiten Berechnung wurde der Membranwiderstand der Dendriten auch für das Soma angenommen. Dies ist notwendig, wenn man davon ausgeht, daß dieser Sprung im Membranwiderstand nur durch die Verletzung der Zelle bei der Messung entsteht, also die Zelle im Normalzustand einen solchen nicht aufweist. Unter dieser Annahme verändert sich natürlich der Eingangswiderstand der Zelle und auch ihre Membranzeitkonstante. Die Messungen dieser Werte wären aber, eben durch eine derartige Verletzung der Zelle, fehlerhaft. Es ist auch möglich, daß der Faktor sich aus einer Kombination der beiden Arten zusammensetzt. Da aber keine Möglichkeit besteht festzustellen, wie stark der Anteil der einzelnen Quellen ist, kann in diesem Fall der Wert des Membranwiderstandes des Somas praktisch frei, zwischen den Werten des somatischen und des dendritischen Membranwiderstandes, variieren. Aus diesem Grund werden nur die beiden Grenzfälle betrachtet.

Die Möglichkeit, daß die Zelle einen uniformen Membranwiderstand besitzt und das Einstechen der Elektrode keinen Einfluß auf diesen hat, wird in den Fällen, in denen der Shunt-Faktor  $\beta = 1$  ist, untersucht.

### 5.5.1. Abschwächung

#### 5.5.1.1. Berechnung

Die Abschwächung der Signale wurde für alle Zellen mit der in NEURON integrierten elektrotonischen Workbench berechnet.

Die Abschwächung wird in ortograder und in retrograder Richtung bestimmt. Die Berechnung dieser Abschwächung erfolgt dabei mittels der von NEURON bereitgestellten Funktion `Impedance.ratio()`, die die Abschwächung zwischen zwei Punkten  $x$  und  $y$  nach  $V(x)/V(y)$  berechnet. Dazu ist keine Simulation der Zellen und deren Erregung durch einen Stimulus nötig. Der so erhaltene Abschwächungswert wird logarithmiert entsprechend der Gleichung (2.4.5). Auf diese Weise wird die Abschwächung des Segmentes, von dem

aus sie berechnet wird, auf 0 gesetzt. Zusätzlich wird dadurch die Auflösung für hohe Abschwächungswerte vergrößert. Da die so erhaltenen Werte negativ sind, werden sie mit  $-1$  multipliziert, um eine positive Abschwächung zu erhalten. Die höchste so zu erhaltende Abschwächung beträgt 13.81551. Dies wird dadurch bedingt, daß dieser Wert der Kleinste  $> 0$  ist, der von NEURON dargestellt werden kann. Für Segmente mit totaler Abschwächung, d. h. für die  $V(x)/V(y) = 0$  ist, wird diese auf 1000 gesetzt, da  $\log(0)$  nicht definiert ist.

### 5.5.1.2. Ergebnisse

Die Abschwächung in orthograder Richtung ist erwartungsgemäß größer, als die in retrograder Richtung.

Zell- nummer	$A_{orthograd}$			$A_{retrograd}$		
	$\mu$	$\sigma$	max	$\mu$	$\sigma$	max
74 131	6,237144	2,857211	13,81551	1,97	1,65	7,6
74 131 u	4,998594	2,715424	12,20607	1,97	1,65	7,6
74 105	6,180745	2,713956	12,7169	1,74	1,47	6,74
74 105 u	4,709904	2,547292	11,3306	1,74	1,47	6,74
74 087	6,090533	2,603251	12,42922	1,54	1,31	6,0
74 087 u	4,455554	2,40341	10,55741	1,54	1,31	6,0
41 131	8,362584	2,898714	13,81551	3,487347	1,792002	8,066118
41 131 u	7,63793	2,976243	13,81551	3,558423	1,867251	8,715644
41 087	8,133738	2,741928	13,81551	2,878913	1,565822	7,633426
41 087 u	6,98788	2,788211	13,81551	2,930479	1,625592	7,633426
41 194	7,532827	2,456871	13,81551	1,921877	1,44717	6,023988
41 194 u	5,897565	2,460395	13,81551	1,950651	1,201423	6,848543
46 122	7,181116	3,173494	13,81551	3,767499	1,998577	8,584402
46 134	6,477492	2,4663	12,20607	2,119363	1,69481	6,722937
46 134 u	5,389352	2,391749	11,17685	2,119363	1,69481	6,722937
46 186	7,123961	2,841622	13,12236	2,982227	1,602284	8,00437
46 186 u	6,382286	2,845226	13,81551	3,016965	1,665161	9,304651

**Tabelle 5.5.1:** Abschwächungen der APN für die untersuchten elektrophysikalischen Parameter angegeben sind Mittelwert  $\mu$  und Standardabweichung  $\sigma$  sowie der Maximalwert (zur Erläuterung der Zellkodierungen siehe Abschnitt 5.3.)

Die Abschwächung der APN ist generell größer als die der TRSN. Bei APN ist sie in orthograder Richtung so groß, daß Signale, die an den Spitzen der Dendriten eingehen, das Soma nur sehr schwach erreichen. Bei einigen Zellen treten so starke Abschwächungen auf,

Zell- nummer	$A_{retrograd}$			$A_{orthograd}$		
	$\mu$	$\sigma$	max	$\mu$	$\sigma$	max
af 116	3,702696	1,521243	6,609875	0,5514995	0,3428621	1,860608
af 124	4,075909	1,531574	6,821578	0,4205051	0,2642717	1,45715
af 124 u	3,391263	1,43573	6,081827	0,4205051	0,2642717	1,45715
af 102	4,154169	1,504117	6,743089	0,308763	0,1962659	1,099478
af 102 u	3,06492	1,34781	5,557347	0,308763	0,1962659	1,099478
af 092	4,217424	1,502107	6,735484	0,2573431	0,1645775	0,929498
af 092 u	2,883709	1,298812	5,277339	0,2573431	0,1645775	0,929498
af 157	4,25243	1,467565	6,673474	0,180095	0,1220305	0,69736
af 157 u	2,59279	1,218401	4,841146	0,180095	0,1220305	0,69736
pb1 170	3,908281	1,581985	6,532749	0,712096	0,4061754	1,876194
pb1 146	4,340213	1,623492	6,973895	0,6969867	0,3978299	1,840595
pb1 146 u	3,880677	1,574038	6,487073	0,6969867	0,3978299	1,840595
pb1 174	4,320512	1,517711	6,567718	0,3466663	0,2018168	0,978398
pb1 174 u	3,084389	1,356803	5,234592	0,3466663	0,2018168	0,978398
pb1 107	4,487761	1,579809	6,919828	0,5082078	0,2928773	1,386062
pb1 107 u	3,498738	1,467621	5,867832	0,5082078	0,2928773	1,386062
pb1 084	4,643828	1,561927	6,965384	0,4017533	0,2330239	1,19806
pb1 084 u	3,238958	1,39788	5,466263	0,4017533	0,2330239	1,19806
pb2 169	2,98943	1,464607	5,308166	0,4988067	0,3695582	1,492477
pb2 134	3,30787	1,491372	1,527982	0,400204	2,987288	1,268677
pb2 134 u	2,758783	1,386607	4,96533	0,400204	2,987288	1,268677
pb2 112	3,49525	1,501363	5,646174	0,3337263	0,2504491	1,015189
pb2 112 u	2,580443	1,326559	4,606872	0,3337263	0,2504491	1,015189
pb2 164	3,569187	1,469683	5,540644	0,1838808	0,139825	0,570386
pb2 164 u	2,053093	1,143905	3,778192	0,1838808	0,139825	0,570386

**Tabelle 5.5.2:** Abschwächungen der TRSN für die untersuchten elektrophysikalischen Parameter angegeben sind Mittelwert  $\mu$  und Standardabweichung  $\sigma$  sowie der Maximalwert (zur Erläuterung der Zellkodierungen siehe Abschnitt 5.3.)

daß in den Terminalsegmenten der Dendriten eingehenden Signale am Soma nicht mehr meßbar sind. Besonders häufig ist dies bei der Zelle 4/1 der Fall.

Die Abschwächungen genügen nur in seltenen Fällen einer Normalverteilung.

Die retrograde Abschwächung der Zellen bleibt unverändert, wenn man statt eines Membranwiderstandes mit dem berechneten Shunt-Faktor einen uniformen verwendet, der dem dendritischen Membranwiderstand entspricht. Diese Veränderung hat nur Einfluß auf

Zellnummer	$r_i$	$c_m$	$r_{m,Soma}$	$r_{m,Dendriten}$
4/6	244.869998	1.221769	2406.817114	2406.817114
4/6	406.219313	1.345246	570.508399	11980.676384
4/1	318.269174	1.312171	352.117477	3521.174768
4/1	318.269174	1.312171	3521.174768	3521.174768
4/1	370.230384	0.873052	297.986545	6257.717444
4/1	370.230384	0.873052	6257.717444	6257.717444
4/1	370.63278	1.940367	266.643403	13598.813554

**Tabelle 5.5.3:** Parameterkombinationen, bei denen in mindestens einem Segment eine 100%-ige Abschwächungen auftritt

die Abschwächung von einem Dendritenabschnitt zu einem anderen, welcher nicht denselben Stammdendriten besitzt. Grund für dieses Verhalten ist, daß die Signalabschwächung nur durch die elektrotonische Struktur, die in der Ausbreitungsrichtung des Signales liegt, bestimmt wird. Keinerlei Einfluß haben die Eigenschaften des Segmentes, von dem aus das Signal ausgeht, und der Struktur die "hinter" dem Signal liegt.

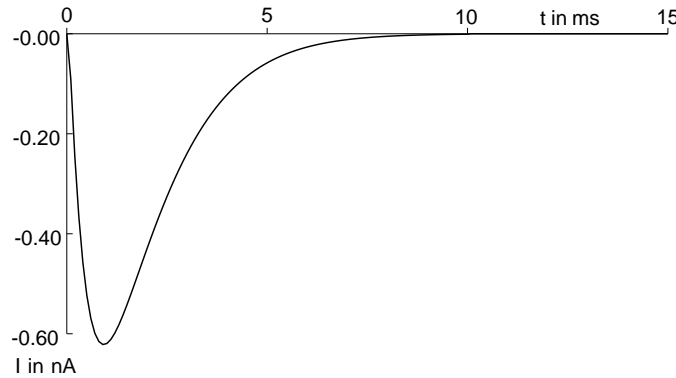
## 5.5.2. Verzögerung

### 5.5.2.1. Berechnung

Die Verzögerungen wurden ebenfalls mit einem NEURON Programm berechnet. Um die Verzögerungen zu bestimmen, wird zunächst ein Stimulus am Soma plaziert. In jedem Segment werden die, von diesem Stimulus erzeugten, Signale aufgezeichnet. Auch der Verlauf des Strompulses, der als Stimulus dient, wird aufgezeichnet, um dessen Zeitpunkt bestimmen zu können. Als Stimulus wurde eine einfache Alphasynapse gewählt. Die von ihr erzeugte Änderung der Membranleitfähigkeit hat eine Dauer von 2 *ms* und die maximale Leitfähigkeit der Synapse beträgt 0,1 *S*. Die von der Alphasynapse erzeugte Signalform entspricht einer Alphafunktion. Da nur passive Kanäle für die Zellmembran verwendet werden, wird dabei keine aktive Reaktion der Zelle, in Form eines Aktionspotentiales, ausgelöst. Die Stärke dieses Stimulus reicht aus, damit das Signal alle Segmente des Dendritenbaumes erreicht. Aufgrund der Eigenschaften des Segmentes, an welchem der Stimulus plaziert wird, ändert sich die Stärke des Stromflusses durch die Membran.

Die Signale sind auch nach dem Durchlaufen der längstmöglichen Strecken des Baumes, vom Terminalsegment eines Stammdendriten, zu dem eines anderen Stammdendriten, noch nachweisbar. Die Simulation wird für die Dauer von 200 *ms* mit einer Auflösung von





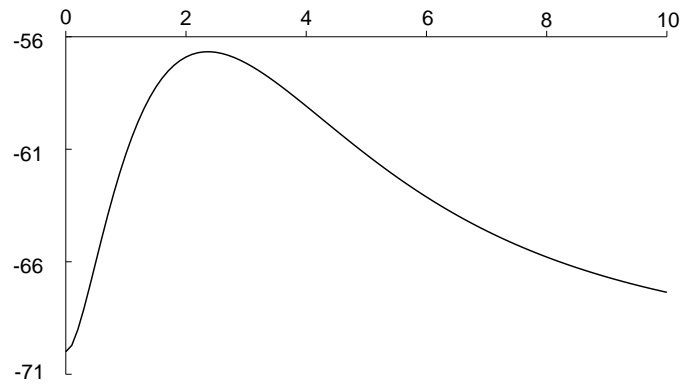
**Bild 5.5.1:** Form des Stimulus am Soma der 7/4 Zelle mit Axialwiderstand  $r_i = 311.056303 \Omega cm$ , Membrankapazität  $c_m = 1.314259 \mu F/cm^2$  und uniformen Membranwiderstand  $r_m = 4340.419324 \Omega cm^2$

10 Punkten pro ms durchgeführt, damit an sämtlichen Punkten des Dendritenbaumes ein Signal eintrifft, und sich innerhalb der Simulationszeit das Ruhepotential wieder herstellt. Dies ist notwendig, damit die Berechnung der Momente nicht verfälscht wird. Die Zeit von 200 ms ist ausreichend für alle untersuchten Zellen, für größere Zellen müßte die Simulationszeit erhöht werden. Aus den aufgezeichneten Spannungsverläufen werden die ersten Momente der Funktionen berechnet. Aus der Differenz zwischen den, am Stimulusort gemessenen, Signalzeitpunkt und dem Zeitpunkt des Stimulus, wird die lokale Verzögerung LD berechnet. Die Differenz zwischen den Momenten der Spannungsverläufe an den anderen Segmenten des Baumes und dem Zeitpunkt des Stimulus ergibt die totale Verzögerung zu diesem Segment. Der Zeitpunkt wird mittels der Gleichung (2.4.8) errechnet. Dabei werden die Integrale mittels Summation approximiert. Diese Vorgehensweise wird für sämtliche Segmente des Dendritenbaumes wiederholt.

Um die Zeitfenster der Signale zu berechnen wurde eine Simulation durchgeführt, bei der die Signale jeweils am Soma und an dem Segment, an dem sich der Stimulus befand, aufgezeichnet wurden. Auch bei dieser Simulation wurden die zeitlichen Parameter wie oben gewählt. Aus diesen Spannungsfunktionen wurde mittels Gleichung (2.4.10) die Standardabweichung, des Signales an diesen beiden Punkten berechnet.

Eine Veränderung der Simulationsdauer bewirkt, für den Fall, daß sie erhöht wird, keine Änderung der berechneten Momente und damit der Verzögerungen im Dendritenbaum. Wird die Simulationszeit verringert, so verändern sich die Ergebnisse ebenfalls nicht, bis die Simulationszeit nicht mehr ausreicht, um das gesamte Signal darzustellen.

In diesem Fall werden aber die Momente dann nicht mehr für das gesamte Signal berechnet. Da in einer natürlichen Zelle keine Zeitbegrenzung auftreten kann, müssen derartige



**Bild 5.5.2:** Die Simulationszeit von 10 ms reicht nicht aus, damit sich das Ruhemembranpotential wiederherstellt. Das nullte Moment dieses Signales beträgt  $\hat{s} = 75.872135$ . Bei vollständiger Erfassung des Signales (Simulationszeit 100 ms) beträgt dessen Stärke  $\hat{s} = 88.687481$

Fälle ausgeschlossen werden. Eine Erhöhung der Punkte, die pro ms für die Simulation berechnet werden, kann, aufgrund der Approximation der Integrale durch Summation, die Genauigkeit der Berechnungen erhöhen. Bei der Steigerung, von 10 auf 100 berechnete Punkte pro ms, beträgt die durchschnittliche Änderung der berechneten Momente 14%. Bei der Berechnung der Verzögerungen wirkt sich dieser Anstieg nicht aus, weil sich das Verhältnis der Momente nicht so stark ändert. Da dieser Genauigkeitsgewinn im Vergleich zur gestiegenen Rechenzeit zu gering ist wurden die Berechnungen mit dem Wert von 10 Punkten pro ms durchgeführt.

#### 5.5.2.2. Ergebnisse

Im Durchschnitt liegen die lokalen Verzögerungen der TRSN niedriger als die der APN. Die Parameterkombinationen mit Shunt-Faktor  $\beta = 1$  haben für die Zellen, in denen sie als gültig angesehen werden können, die niedrigsten Verzögerungswerte. Die Erhöhung des Somamembranwiderstandes, in den Fällen mit einem Shunt-Faktor  $\beta > 1$ , auf den Wert des dendritischen Membranwiderstandes vergrößert die lokale Verzögerung des Soma und in geringem Maße die der Stammdendriten, wodurch die durchschnittliche lokale Verzögerung deutlich gesteigert wird. Weiter entfernte Dendritenabschnitte sind von dieser Veränderung nicht betroffen. Die Werte ihrer lokalen Verzögerungen werden nur durch Rundungsfehler bei der Approximation der Integrale verändert. Je größer der Shunt-Faktor und damit die Erhöhung des Somamembranwiderstandes ist, um so stärker steigt der Wert der lokalen Verzögerung an.

Die größten lokalen Verzögerungen treten bei der 4/6 Zelle, mit Ausnahme des Falles mit Shunt-Faktor  $\beta = 1$ , und der 4/1 Zelle auf. Bei der 4/1 liegt sie für den Fall mit dem Axialwiderstand  $r_i = 370 \Omega cm$  und der Membrankapazität  $c_m = 1.94 \mu F/cm^2$  besonders hoch, dies wird durch den sehr hohen dendritischen Membranwiderstand  $r_{m,Dendriten} = 13598.81 \Omega cm^2$  und die dünnen Dendriten der Zelle verursacht. Die hohen Werte der 4/6 Zelle sind ebenfalls durch den geringen dendritischen Durchmesser zu erklären, in Zusammenhang mit hohen Werten des Membranwiderstandes. Auch bei den anderen Zellen, mit Ausnahme der 7/4 Zelle, treten hohe Werte der lokalen Verzögerung auf. Für die TRSN sind diese ebenfalls auf die sehr hohen Widerstände der dendritischen Membran zurückzuführen. Dieser Anstieg ist nicht so stark, da die TRSN etwas größere Dendritendurchmesser besitzen. Bei der 7/4 Zelle treten Membranwiderstandswerte mit  $r_m > 8000 \Omega cm^2$  in den verwendeten Parameterkombinationen nicht auf, somit sind derartig hohe lokale Verzögerungen nicht möglich.

Die totale Verzögerung wurde vom Soma in den Dendritenbaum und in entgegengesetzter Richtung berechnet. Die Werte für die beiden Richtungen unterscheiden sich etwas. Diese Unterschiede entstehen durch Rundungsfehler bei der Summation zur Approximation der Integrale, die zur Berechnung der Momente benötigt werden. Ohne diesen Fehler müssen diese Werte identisch sein. In [Agmon-Snir and Segev 1993] wird gezeigt, dass für zwei beliebige Punkte  $x$  und  $y$  des Dendritenbaumes gilt  $TD(x, y) = TD(y, x)$ .

Auch die totalen Verzögerungen liegen im Durchschnitt für die APN höher als für die TRSN. Besonders hohe Verzögerungszeiten werden erreicht, wenn der Somamembranwiderstand auf den Wert des dendritischen Membranwiderstandes angehoben wird. Die höchsten Werte werden durch einen hohen Shuntfaktor ( $\beta \geq 50$ ) bewirkt, da der Membranwiderstand des Somas beim Übergang vom Shunt-Modell zum uniformen Modell um genau diesen Faktor steigt. Die gestiegene totale Verzögerung ist dabei nur auf die höhere lokale Verzögerung des Somas zurückzuführen. Dies wird deutlich, wenn man die Werte der Dendritenbaumverzögerung NDD von den Dendriten zum Soma in den beiden Fällen vergleicht, da diese unverändert bleiben. Aufgrund der Definition  $TD(x, y) = NDD(x, y) + LD(y)$  kann die Veränderung der totalen Verzögerung nur durch den Anstieg der lokalen Verzögerung des Somas erklärt werden. Die NDD bleibt in dieser Richtung unverändert, da sie, in dem Fall das ein Signal welches von den Dendriten zum Soma läuft, nur durch die Eigenschaften des Dendritenbaumes, nicht aber durch die des Somas beeinflusst wird. Diese sind aber in den beiden Fällen identisch.

Im Gegensatz dazu wird die Ausbreitungsverzögerung von den Dendriten zum Soma von der Änderung des Somamembranwiderstandes sehr stark beeinflusst. Dabei gilt  $TD(x, y) = PD(x, y) + LD(x)$ , d.h. nur die lokale Verzögerung des Startsegmentes des Signales wird nicht mit berücksichtigt. Wie in Theorem II beschrieben sind Ausbreitungsverzögerung und Dendritenbaumverzögerung zueinander reziprok.

Die durchschnittlichen lokalen Zeitfenster der beiden Zellgruppen sind annähernd gleich groß und ähnlich stark gestreut. Die Somazeitfenster der APN sind geringfügig größer als für TRSN. Damit ist die Änderung der Zeitfenster vom Erregungsort zum Soma für die APN größer als für TRSN, d.h. das Signal wird auf dem Weg vom Inputort zum Soma stärker gestreut.

# Kapitel 6.

## Zusammenfassung

### 6.1. Morphologie

Die Zellen stammen aus zwei verschiedenen Schichten des Colliculus superior. Werden die Zellen entsprechend ihrer Lage zu Gruppen zusammengefaßt, so sollten die Zellen einer Gruppe vergleichbare Eigenschaften besitzen.

Die Verteilungsfunktionen des morphotonen Abstands der einzelnen Segmente vom Soma sind innerhalb der Gruppen nicht identisch. In jeder Gruppe existiert eine Zelle, die signifikant von der Verteilungsfunktion der anderen beiden abweicht. Bei den APN ist dies die 7/4 Zelle, für die TRSN besitzt die pb1 Zelle eine andere Verteilungsfunktion. Bei einem Testniveau von 5% muß die Gleichheit der Verteilungsfunktion mit anderen Zellen ihrer Gruppen zurückgewiesen werden. Der paarweise Vergleich von Zellen der beiden Gruppen zeigt, daß diese keine gleichen Verteilungsfunktionen besitzen, und somit auch nicht zu einer neuen Gruppe zusammengefaßt werden können.

Zelle	4/1	4/6	7/4	pb1	pb2	af
4/1	–	0.2464	0	0	0	0
4/6	0.2464	–	0	0	0	0
7/4	0	0	–	0	0	0
pb1	0	0	0	–	0.0019	0.0087
pb2	0	0	0	0.0019	–	0.1438
af	0	0	0	0.1438	0.0087	–

**Tabelle 6.1.1:** Signifikanz bei Kolmogorov-Smirnov Test auf gleiche Verteilungsfunktion des morphotonen Abstands

Die Untersuchung der morphologischen Größen der einzelnen Zellen ergab, daß die pb2 Zelle deutlich kleiner ist, als die anderen TRSN, sowohl in ihrem Volumen als auch in ihrer Membranoberfläche. Die APN sind in der Größe ihrer Membranoberfläche so verschieden, daß keine Gemeinsamkeiten zwischen zwei der Zellen festgestellt werden kann.

Eine Einordnung der Zellen in diese beiden Gruppen, wird in erster Linie durch die Durchmesser der Dendriten und die maximale Länge eines dendritischen Pfades gerechtfertigt. So ist der durchschnittliche Dendritensegmentdurchmesser bei den TRSN in etwa

um den Faktor 3 größer als bei den APN. Auch das Volumen der TRSN liegt höher als bei den APN.

Auch die topologischen Eigenschaften der Dendritenbäume der Zellen sind innerhalb einer Gruppe nicht gleich. Für die APN hat die 4/1 Zelle eine Sonderstellung. Sie besitzt eine etwas höhere Verzweigungsordnung, doppelt so viele Stammdendriten und etwa doppelt so viele Terminalsegmente wie die beiden anderen APN. Die pb2 Zelle unterscheidet sich von den anderen TRSN durch eine deutlich geringere Anzahl ihrer Terminalsegmente und eine geringere Verzweigungsordnung. Diese beiden Zellen haben auch die kleinsten durchschnittlichen Verzweigungsexponenten aller Zellen.

## 6.2. Parameterbestimmung

Bei der Parameterbestimmung ist die Frage, wie groß der Shunt-Faktor zwischen dem Somamembranwiderstand und dem Membranwiderstand der Dendriten ist, von entscheidender Bedeutung. Deshalb wurden für alle Zellen der Wert dieses Faktors ermittelt. Dabei ergaben sich Werte zwischen  $\beta = 20$  für die 4/6 Zelle und  $\beta = 66$  für die pb1 Zelle. Für das weitere Vorgehen beim Fitten wurden, trotz der für jede Zelle ermittelten Werte, Shunt-Faktoren zwischen 1 und 66 für die Zellen verwendet, da diese Faktoren nur durch die feste Wahl eines Axialwiderstandes und einer Membrankapazität bestimmt werden konnten. Diese beiden Werte aber bei der weiteren Parameterbestimmung ebenfalls variiert wurden. Bei allen TRSN sowie bei der 4/6 Zelle war es möglich eine Parameterkombination zu finden, die einen gleichförmigen Membranwiderstand aufwies. Für die beiden anderen Zellen war dies nicht möglich. Die uniforme Kombination für die 4/6 Zelle ist allerdings wenig wahrscheinlich. Sie kann nur nicht ausgeschlossen werden, da der für diese Zelle bestimmte Shunt-Faktor niedriger liegt als für die anderen beiden APN. Bei der Untersuchung der funktionellen Eigenschaften wird diese Sonderstellung noch einmal deutlich.

Beim Fitten wurde deutlich, daß es zur Bestimmung der elektrischen Eigenschaften der Zellen günstiger ist, die experimentell aufgezeichnete Kurve als Ausgangspunkt zu benutzen, statt die daraus bestimmten Werte für Eingangswiderstand und Zeitkonstanten. Da die Membranzeitkonstante nur einen Teil des Transienten (dessen späten Verlauf) beschreibt, gehen, wenn nur diese verwendet wird, Informationen verloren. Mit dem vollständigen Transienten könnten genauere Werte erhalten und die Qualität des Fits verbessert werden, da der erste Teil des Transienten nicht unberücksichtigt bleiben müßte.

Da nur Mittelwert, Minimum und Maximum der Zeitkonstanten für jeweils eine Gruppe bekannt sind, wurden die Simulationen jeweils für diese 3 Werte durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, daß die tatsächliche Zeitkonstante näher an der unteren Grenze dieses Intervalls liegen muß, da nur mit dem Minimalwert für jede Zelle eine gültige Parameterkombination erreicht werden konnte. Für die maximale Zeitkonstante wurden keine vernünftigen Membrankapazitätswerte erreicht, diese lagen alle über  $10 \mu F/cm^2$ . Mit Ausnahme der 7/4 Zelle konnten für alle Zellen auch bei Verwendung des Mittelwertes der Zeitkonstanten eine Parameterkombination gefunden werden.

Beim Fitten wurden die Bereiche, in denen die einzelnen Parameter variieren konnten beschränkt. So sind negative Werte bei Membrankapazität  $c_m$  und Membranwiderstand  $r_m$  nicht zulässig. Der Axialwiderstand durfte den Wert von  $50 \Omega cm$  nicht unterschreiten.

Im Anhang A befindet sich eine komplette Aufstellung der gefitteten Parameterkombinationen für die gewählten Zeitkonstanten und Shunt-Faktoren. Diese Werte sind für beide Zellgruppen annähernd gleich, so daß sich eine Unterscheidungen der beiden Klassen anhand der elektrischen Eigenschaften nicht durchführen läßt.

Aus diesen Kombinationen wurden die ausgewählt, deren Werte in Bereichen liegen, die in anderen Arbeiten ([Holmes and Rall 1992], [Spurston et al. 1994] ) als vernünftig angesehen werden. Dazu gehört vor allem ein Membrankapazitätswert von ungefähr  $1 \mu F/cm^2$ , sowie Axialwiderstandswerte zwischen  $150 \Omega cm$  und  $500 \Omega cm$ . Nach dieser Auswahl blieben für die APN jeweils 3 für die TRSN je 4 bzw. 5 Parameterkombinationen übrig. Der höchste, für die jeweilige Zelle, akzeptierte Shunt-Faktor entspricht dem im ersten Schritt bestimmten Wert. Auch die Fälle mit geringeren Shunt-Faktoren können nicht ausgeschlossen werden. Eine eindeutige Auswahl der Parameter ist nicht möglich, da das Problem der Rückwärtsrechnung unterbestimmt ist.

Fehler bei der Parameterbestimmung treten in erster Linie bei der Auswahl des Modells der Zelle auf. Diese Wahl kann die gefundenen Ergebnisse stark beeinflussen. In dieser Arbeit wird davon ausgegangen, daß der Membranwiderstand entweder über der gesamten Zelle uniform ist, oder ein sprunghafter Anstieg zwischen Soma und Dendritenbaum stattfindet. Dabei ist der dendritische Membranwiderstand immer größer als der des Soma. Andere mögliche Modelle, bei denen eine stetige Zunahme des Membranwiderstandes mit wachsender Entfernung vom Soma verwendet wird, wurden nicht untersucht. Ebenso wurden Modelle mit unstetiger Verteilung des Membranwiderstandes nicht untersucht.

### 6.3. Abschwächungen

Die Verteilungsfunktionen der Abschwächungen der Zellen der beiden Gruppen sind nicht identisch. Auch der paarweise Vergleich mittels Kolmogorov-Smirnov Test zeigt, daß weder die orthograden noch die retrograden Verteilungen übereinstimmen. Für die orthograden Abschwächungen wurde dieses Ergebniss auch bei Verwendung des Mann-Whitney Tests erzielt. Die Gleichheit der Verteilungen der retrograden Abschwächung von pb1 und pb2, sowie von 4/1 und 4/6, konnte bei einem Testniveau von 5% unter Benutzung dieses Tests nicht zurückgewiesen werden. Da auch in diesen beiden Fällen der Kolmogorov-Smirnov Test diese Gleichheit mit dem selben Testniveau ablehnt, stimmen nur die Mediane der Zellen überein, nicht aber ihre Verteilungen.

Die Abschwächung der APN ist größer als die der TRSN. Bei bestimmten Parameterkombinationen treten in den APN totale Abschwächungen auf. Signale die in den Terminalsegmenten der APN eingehen erreichen also nur sehr schwach oder überhaupt nicht das Soma. Derartige Signale werden nur registriert, wenn sie in der Nähe ihres Inputortes verstärkt werden. Diese Verstärkung findet zum Beispiel statt, wenn mehrere Signale in einer kleinen Region eingehen und somit eine stärkere Änderung der Leitfähigkeit der Membran bewirken. Diese gesteigerte Leitfähigkeit führt zu einem höheren Ioneneinstrom und dieser wiederum zu einem stärkeren Signal. Diese Betrachtungen legen nahe, daß in den APN eine räumliche Koinzidenzdetektion stattfindet.

### 6.4. Verzögerungen

Um die Verteilungsfunktionen der Verzögerungen der Zellen zu vergleichen, wurden der Mann-Whitney und der Kolmogorov-Smirnov Test durchgeführt. Dabei wird die Hypothese, daß die Verteilungsfunktionen gleich sind, im ersten Fall gegen die Hypothese, daß sich die Mediane unterscheiden, getestet. Der zweite Test verwendet als Alternativhypothese, daß Unterschiede in mindestens einem der Parameter der Verteilung vorliegen. In den Fällen, wo die beiden Tests unterschiedliche Ergebnisse lieferten, wurde zusätzlich noch der Wald-Wolfowitz Test genutzt. Bei diesem wird die Nullhypothese gegen die Alternativhypothese, daß die beiden Stichproben aus unterschiedlichen Verteilungen stammen getestet.

Der Test der APN Zellen zeigte das keine zwei dieser Zellen dieselbe Verteilungsfunktion besitzen. Nur die Gleichheit des Medians der totalen Verzögerungen kann beim Mann-Whitney Test von 4/1 und 4/6 Zelle für ein Testniveau von 5% nicht zurückgewiesen



werden (Signifikanzniveau 0.0278). Für alle anderen Kombinationen der Zellen liegt das Signifikanzniveau sowohl der totalen als auch der lokalen Verzögerung bei 0.

Der Vergleich von pb1 und af mittels Mann-Whitney Test lieferte eine Übereinstimmung der Mediane sowohl für die totale als auch für die lokale Verzögerung bei einem Testniveau von 5%. Die beiden anderen Tests lieferten aber signifikante Unterschiede zwischen den beiden Verteilungen. Der Vergleich zwischen pb1 und pb2 sowie zwischen pb2 und af zeigt, daß die totalen Verzögerungen dieser Zellen nicht die gleiche Verteilungsfunktion besitzen. Die Gleichheit der Verteilung der lokalen Verzögerung von pb1 und pb2 kann bei einem Testniveau von 5% mit dem Mann-Whitney Test nicht zurückgewiesen werden. Der Kolmogorov-Smirnov Test weist bei dem selben Testniveau die Nullhypothese zurück. Mit dem Wald-Wolfowitz Test wird die Nullhypothese bei diesem Testniveau angenommen. Der Vergleich der Verteilungen von pb2 und af zeigt, daß die Nullhypothese für totale und lokale Verzögerungen bei einem Testniveau von 5% und Untersuchung mittels Mann-Whitney und Kolmogorov-Smirnov Test abgelehnt wird. Bei Verwendung des Wald-Wolfowitz Tests kann die Nullhypothese für lokale Verzögerungen jedoch nicht zurückgewiesen werden.

Wie diese Ergebnisse zeigen ist es nicht möglich aus der Lage der Zellen in einem bestimmten Bereich des CS zu folgern, daß sie aufgrund ihrer funktionellen Eigenschaften eine Gruppe bilden. In der Gruppe der APN weicht die Verteilung sowohl der morphotonischen Längen als auch der Verzögerungen der 7/4 Zelle von den anderen beiden ab. Für die TRSN weicht die pb1 hinsichtlich der Verteilung ihrer morphotonen Längen von den anderen beiden ab. Trotzdem kann über mit dem Mann-Whitney Test die Gleichheit der Verteilungsfunktionen der totalen und lokalen Verzögerung von pb1 und af nicht abgelehnt werden. Bei den anderen beiden Kombinationsmöglichkeiten der TRSN gilt dies nur für die lokalen Verzögerungen.

Die Verzögerungszeiten der APN liegen im Durchschnitt über denen der TRSN. In den Fällen, in denen ein uniformer Membranwiderstand gefittet werden konnte, treten die geringsten Verzögerungen auf. Die Parameterkombinationen, in denen der Somamembranwiderstand auf den Wert des dendritischen Membranwiderstandes angehoben wurde, um die Verletzung der Zelle auszugleichen, haben deutlich gesteigerte Verzögerungszeiten. Je höher der Shunt-Faktor des gefitteten Membranwiderstandes war, um so stärker steigen die Verzögerungszeiten an.

Die Zeitfenster der Signale, die das Soma erreichen, sind für beide Zellgruppen annähernd gleich groß. Für die TRSN bedeutet dies, daß sie in etwa die Größe der totalen

Verzögerung besitzen. Die APN haben ein, im Vergleich zu ihren totalen Verzögerungen, kleines Zeitfenster. Eine zeitliche Koinzidenzdetektion kann für die TRSN ausgeschlossen werden. Die Schärfe der Signale ist, im Vergleich mit deren Laufzeiten auf dem Dendritenbaum, zu gering. Ein Signal, welches das Soma zum Zeitpunkt des Eintreffens eines zweiten Signales im Dendritenbaum erreicht, hat immer noch eine hohe Membrandepolarisierung am Soma zur Folge, wenn das zweite Signal dort eintrifft. Dies gilt auch für die Fälle, in denen durch die Erhöhung des Somamembranwiderstandes eine deutliche Steigerung der totalen Verzögerung bewirkt wird. Durch diese Änderung werden auch die Zeitfenster der Signale stark vergrößert, so dass sich das Verhältnis der beiden Größen nicht ändert. Bei den APN ist eine solche zeitliche Koinzidenzdetektion nicht auszuschließen. Ihre Zeitfenster sind im Vergleich zu den totalen Verzögerungen kleiner. Dadurch ist ein Signal am Soma schon abgeklungen, wenn das zweite Signal eintrifft. Um einen gemeinsamen (stärkeren) Effekt zu erzielen, müssen die beiden Signale zeitlich aufeinander abgestimmt werden.

In einer weitergehenden Untersuchung könnten die Cluster, in denen räumliche Koinzidenzdetektion betrieben wird, bestimmt werden.

**Glossar**

$A_D$	Oberfläche des Dendritenbaumes
$A_S$	Oberfläche des Soma
$c_m$	Kapazität pro Flächeneinheit der Zellmembran in $\mu F/cm^2$
$d$	Durchmesser eines Membranzylinders in $\mu m$
$L$	Länge eines Membranzylinders in $\mu m$
$r_i$	Spezifischer intrazellulärer Widerstand in $\Omega cm$
$r_m$	Membranwiderstand in $\Omega cm^2$
$R_N$	Eingangswiderstand des gesamten Neurons in $M\Omega$
$V_m$	Membranpotential in $mV$
$\lambda$	Längskonstante für einen gleichförmigen Zylinder mit isopotentem Extrazellulärraum in $cm$
$\tau_m$	passive Membranzeitkonstante in $ms$
$\tau_0, \tau_1, \tau_2, \dots$	Zeitkonstanten mit $\tau_m = \tau_0$ für gleichförmige passive Membran ohne Voltage Clamps
$LD$	lokale Verzögerung in $ms$
$TD$	totale Verzögerung in $ms$
$PD$	Ausbreitungsverzögerung in $ms$
$NDD$	Dendritenbaumverzögerung in $ms$
$x$	morphologische Entfernung $\mu m$
$X$	morphotone Entfernung
$l$	elektrotonische Entfernung
$E_S$	Umkehrpotential eine Synapse in $mV$
$g_{max}$	maximale Leitfähigkeit einer Synapse in $S$

# Literatur

[Agmon-Snir and Segev 1993]

H. Agmon-Snir and I. Segev, “Signal Delay and Input Synchronisation in Passive Dendritic Structures”, *Journal of Neurophysiology* 70, pp. 2066–2085 (1993).

[Carnevale et al. 1995]

N.T. Carnevale, K.Y. Tsai, B.J. Claiborne, and T.H. Brown, “The electrotonic transformation: a tool for relating neuronal form to function” in: *Advances in Neural Information Processing Systems*, eds. G. Tesauero, D.S. Touretzky, and T.K. Leen, vol. 7, MIT Press, Cambridge, MA (1995).

[Duden]

*Der Große Duden*, 16. Auflage, VEB Bibliographisches Institut Leipzig (1975).

[Grantyn et al. 1983]

R. Grantyn, A. Grantyn, and A. Schierwagen, “Passive Membran Properties, Afterpotentials and Repetitive Firing of Superior Colliculus Neurons Studied in the Anesthetized Cat”, *Experimental Brain Research* 50, pp. 377–391 (1983).

[Hines and Carnevale 1997]

M.L. Hines and N.T. Carnevale, “The NEURON Simulation Environment”, *Neural Computation* 9, (1997).

[Holmes and Rall 1992]

W.R. Holmes and W. Rall, “Estimating the electrotonic structure of neurons with Compartmental Models”, *Journal of Neurophysiology* 68, pp. 1438–1452 (1992).

[Kandel et al. 1995]

E.R. Kandel, J.H. Schwartz, and T.M. Jessell, *Neurowissenschaften Eine Einführung*, Spektrum Akademischer Verlag (1995).

[Major et al. 1994]

G. Major, A.U. Larkman, P. Jonas, B. Skmann, and J.J.B. Jack, “Detailed Passive Cable Models of Whole-Cell Recorded CA3 Pyramidal Neurons in Rat Hippocampal Slices”, *The Journal of Neuroscience* 14, pp. 4613–4638 (1994).

[Ohme and Schierwagen 1996]

M. Ohme and A. Schierwagen, “Bestimmung wesentlicher Parameter der dendritischen Erregungsausbreitung”, Vortrag auf der DFG-Schwerpunkttagung in Tübingen , (1996).

[Rall et al. 1992]

W. Rall, R.E. Burke, W.R. Holmes, J.J.B. Jack, S.J. Redman, and I. Segev, “Matching Dendritic Neuron Models to Experimental Data”, *Physiological Reviews* 72, pp. 159–186 (1992).

[Rall 1959]

W. Rall, “Branching dendritic trees and motoneuron membrane resistivity”, *Exp. Neurol.* 1, pp. 491–527 (1959).

[Rall 1990]

W. Rall, “Perspectives on neuron modeling”, *The Segmental Motor System* , pp. 129–149 (1990).

[Schierwagen and Grantyn 1986]

A. Schierwagen and R. Grantyn, “Quantitative Morphological Analysis of Deep Superior Colliculus Neurons Stained Intracellularly with HRP in the Cat”, *Journal für Hirnforschung* 27, pp. 611–623 (1986).

[Schierwagen 1986]

A. Schierwagen, “Segmental Cable Modelling of Electrotonic Transfer Properties of Deep Superior Colliculus Neurons in the Cat”, *Journal für Hirnforschung* 27, pp. 679–690 (1986).

[Schierwagen 1988]

A. Schierwagen, “Dendritic anatomy and electrotonic transfer properties of cat superior colliculus neurons”, *Acta Biologica Hungarica* 39, pp. 221–227 (1988).

[Schierwagen 1990]

A.K. Schierwagen, “Identification Problems in Distributed Parameter Neuron Models”, *Automatica* 26, pp. 739–755 (1990).

[Schierwagen 1994]

A. Schierwagen, “Exploring the computational capabilities of single neurons by continuous cable modelling”, in: *Progress in Brain Research*, eds. J. van Pelt, M.A. Corner, H.B.M. Uylings and F.H. Lopes da Silva, Elsevier Science B. V. (1994).

[Schierwagen 1996]

A. Schierwagen, “The collicular motor map as modelled by a two-dimensional mapped neural field”, in: *Visual attention and cognition*, eds. W.H. Zangemeister, H.S. Stiehl and C. Freksa, Elsevier Science B. V. (1996).

[Segev 1995]

I. Segev, “Dendritic Processing”, in: *The handbook of brain theory and neural networks* eds. M.A. Arbib, MIT Press. London, England (1995).

[Spurston et al. 1994]

N. Spurston, D. B. Jaffe, and D. Johnston, “Dendritic attenuation of synaptic potentials and currents: the role of passive membran properties”, *TINS* 17, pp. 161+ (1994).

# Anhang A.

## Ergebnisse der Parameterbestimmung

$\tau_m$	$r_i$	$c_m$	$r_{m,Soma}$	$r_{m,Dendriten}$	Shunt-Faktor
2.4	149.985094	1.915729	1423.512687	1423.512687	1
2.4	318.269174	1.312171	352.117477	3521.174768	10
2.4	320.683287	1.245626	343.975132	3783.726454	11
2.4	370.230384	0.873052	297.986545	6257.717444	21
2.4	476.611047	0.724493	275.096816	8528.001308	31
2.4	431.884658	0.573283	269.335286	11042.746723	41
2.4	370.632780	0.467589	266.643403	13598.813554	51
2.4	490.721581	0.443834	257.342034	15697.864068	61
4.13	149.985094	4.117035	1423.512687	1423.512687	1
4.13	320.683287	3.330639	343.975132	3783.726454	11
4.13	370.230384	2.767475	297.986545	6257.717444	21
4.13	476.611047	2.696417	275.096816	8528.001308	31
4.13	431.884658	2.297176	269.335286	11042.746723	41
4.13	370.632780	1.940367	266.643403	13598.813554	51
4.13	490.721581	2.128458	257.342034	15697.864068	61
8	149.985094	19.509718	1423.512687	1423.512687	1
8	320.683287	19.670940	343.975132	3783.726454	11
8	370.230384	18.784368	297.986545	6257.717444	21
8	476.611047	13.427822	275.096816	8528.001308	31
8	431.884658	19.984212	269.335286	11042.746723	41
8	370.632780	19.998717	266.643403	13598.813554	51
8	490.721581	19.987996	257.342034	15697.864068	61

**Tabelle A.1:** Aufstellung aller für die Zelle 4/1 gefitteten Parameterkombinationen mit einem Eingangswiderstand von  $R_{N,exp} = 15, 2 \text{ } M\Omega$  ( $\tau$  in ms,  $r_{m,Soma}$ ,  $r_{m,Dendriten}$  in  $\Omega cm^2$ ,  $r_i$  in  $\Omega cm$  und  $c_m$  in  $\mu F/cm^2$ )

$\tau_m$	$r_i$	$c_m$	$r_{m,Soma}$	$r_{m,Dendriten}$	Shunt-Faktor
2.4	244.869998	1.221769	2406.817114	2406.817114	1
2.4	433.346555	0.659772	639.734419	7037.078614	11
2.4	406.219313	0.362214	570.508399	11980.676384	21
2.4	428.068183	0.326698	532.602883	16510.689377	31
2.4	500.208426	0.281184	504.744472	20694.523336	41
2.4	547.222506	0.245890	488.806927	24929.153292	51
2.4	646.649031	0.226202	474.434314	28940.493129	61
4.13	244.869998	2.522940	2406.817114	2406.817114	1
4.13	422.140461	1.865955	657.913602	6579.136016	10
4.13	433.346555	1.823177	639.734419	7037.078614	11
4.13	406.219313	1.345246	570.508399	11980.676384	21
4.13	428.068183	1.168739	532.602883	16510.689377	31
4.13	500.208426	1.139514	504.744472	20694.523336	41
4.13	547.222506	1.101462	488.806927	24929.153292	51
4.13	646.649031	1.144949	474.434314	28940.493129	61
8	244.869998	11.940312	2406.817114	2406.817114	1
8	433.346555	15.537699	639.734419	7037.078614	11
8	406.219313	16.123215	570.508399	11980.676384	21
8	428.068183	16.852670	532.602883	16510.689377	31
8	500.208426	17.682452	504.744472	20694.523336	41
8	547.222506	18.199484	488.806927	24929.153292	51
8	646.649031	18.812137	474.434314	28940.493129	61

**Tabelle A.2:** Aufstellung aller für die Zelle 4/6 gefitteten Parameterkombinationen mit einem Eingangswiderstand von  $R_{N,exp} = 15 \text{ M}\Omega$  ( $\tau$  in ms,  $r_{m,Soma}$ ,  $r_{m,Dendriten}$  in  $\Omega\text{cm}^2$ ,  $r_i$  in  $\Omega\text{cm}$  und  $c_m$  in  $\mu\text{F}/\text{cm}^2$ )



$\tau_m$	$r_i$	$c_m$	$r_{m,Soma}$	$r_{m,Dendriten}$	Shunt-Faktor
2.4	79.043114	2.275485	1196.623163	1196.623163	1
2.4	284.696069	1.880593	235.794287	2593.737156	11
2.4	311.056303	1.314259	206.686634	4340.419324	21
2.4	347.899094	1.050167	194.133648	6018.143084	31
2.4	363.223319	0.878336	187.724253	7696.694382	41
2.4	382.193246	0.765149	183.372741	9352.009801	51
2.4	407.925589	0.685974	180.093791	10985.721239	61
4.13	79.043114	4.551468	1196.623163	1196.623163	1
4.13	284.696069	4.938009	235.794287	2593.737156	11
4.13	311.056303	4.128696	206.686634	4340.419324	21
4.13	347.899094	3.801209	194.133648	6018.143084	31
4.13	363.223319	3.536285	187.724253	7696.694382	41
4.13	382.193246	3.383156	183.372741	9352.009801	51
4.13	407.925589	3.314182	180.093791	10985.721239	61
8	79.043114	19.408004	1196.623163	1196.623163	1
8	284.696069	19.786580	235.794287	2593.737156	11
8	311.056303	18.519483	206.686634	4340.419324	21
8	347.899094	19.977400	194.133648	6018.143084	31
8	363.223319	19.999493	187.724253	7696.694382	41
8	382.193246	19.991190	183.372741	9352.009801	51
8	407.925589	19.958490	180.093791	10985.721239	61

**Tabelle A.3:** Aufstellung aller für die Zelle 7/4 gefitteten Parameterkombinationen mit einem Eingangswiderstand von  $R_{N,exp} = 14,6 \text{ } M\Omega$  ( $\tau$  in ms,  $r_{m,Soma}$ ,  $r_{m,Dendriten}$  in  $\Omega cm^2$ ,  $r_i$  in  $\Omega cm$  und  $c_m$  in  $\mu F/cm^2$ )

$\tau_m$	$r_i$	$c_m$	$r_{m,Soma}$	$r_{m,Dendriten}$	Shunt-Faktor
3	208.153783	1.613219	1990.148811	1990.148811	1
3	333.4784	1.242989	449.2201538	4492.201538	10
3	328.598912	1.206598	436.108028	4797.188310	11
3	385.006184	1.024005	358.355546	7525.466475	21
3	422.867675	0.923263	329.617055	10218.128692	31
3	409.470709	0.862827	315.092578	12918.795687	41
3	454.308444	0.811536	305.042268	15557.155668	51
3	631.110017	0.746163	296.855462	18108.183197	61
4.5	208.153783	2.687105	1990.148811	1990.148811	1
4.5	328.598912	2.139119	436.108028	4797.188310	11
4.5	385.006184	1.889973	358.355546	7525.466475	21
4.5	422.867675	1.746532	329.617055	10218.128692	31
4.5	409.470709	1.632328	315.092578	12918.795687	41
4.5	454.308444	1.577445	305.042268	15557.155668	51
4.5	631.110017	1.594980	296.855462	18108.183197	61
5.8	208.153783	4.017190	1990.148811	1990.148811	1
5.8	328.598912	3.491433	436.108028	4797.188310	11
5.8	385.006184	3.265081	358.355546	7525.466475	21
5.8	422.867675	3.149158	329.617055	10218.128692	31
5.8	409.470709	2.954455	315.092578	12918.795687	41
5.8	454.308444	2.981804	305.042268	15557.155668	51
5.8	631.110017	3.529926	296.855462	18108.183197	61

**Tabelle A.4:** Aufstellung aller für die Zelle af gefitteten Parameterkombinationen mit einem Eingangswiderstand von  $R_{N,exp} = 1,9 M\Omega$  ( $\tau$  in ms,  $r_{m,Soma}$ ,  $r_{m,Dendriten}$  in  $\Omega cm^2$ ,  $r_i$  in  $\Omega cm$  und  $c_m$  in  $\mu F/cm^2$ )

$\tau_m$	$r_i$	$c_m$	$r_{m,Soma}$	$r_{m,Dendriten}$	Shunt-Faktor
3	190.821127	1.706250	1935.020467	1935.020467	1
3	304.216147	1.468759	317.591453	3175.914526	10
3	310.444778	1.437811	302.447075	3326.917829	11
3	341.906806	1.195469	230.871308	4848.297470	21
3	396.353760	1.070194	201.952183	6260.517670	31
3	373.247680	0.960825	189.421721	7766.290571	41
3	364.616640	0.891609	180.856132	9223.662753	51
3	496.040124	0.846931	172.149540	10501.121940	61
4.5	190.821127	2.896659	1935.020467	1935.020467	1
4.5	310.444778	2.618298	302.447075	3326.917829	11
4.5	341.906806	2.248111	230.871308	4848.297470	21
4.5	396.353760	2.096831	201.952183	6260.517670	31
4.5	373.247680	1.874620	189.421721	7766.290571	41
4.5	364.616640	1.740916	180.856132	9223.662753	51
4.5	496.040124	1.800523	172.149540	10501.121940	61
5.8	190.821127	4.454733	1935.020467	1935.020467	1
5.8	310.444778	4.438593	302.447075	3326.917829	11
5.8	341.906806	4.009437	230.871308	4848.297470	21
5.8	396.353760	4.000151	201.952183	6260.517670	31
5.8	373.247680	3.565386	189.421721	7766.290571	41
5.8	364.616640	3.325979	180.856132	9223.662753	51
5.8	496.040124	4.000422	172.149540	10501.121940	61

**Tabelle A.5:** Aufstellung aller für die Zelle pb1 gefitteten Parameterkombinationen mit einem Eingangswiderstand von  $R_{N,exp} = 1,7 M\Omega$  ( $\tau$  in ms,  $r_{m,Soma}$ ,  $r_{m,Dendriten}$  in  $\Omega cm^2$ ,  $r_i$  in  $\Omega cm$  und  $c_m$  in  $\mu F/cm^2$ )

$\tau_m$	$r_i$	$c_m$	$r_{m,Soma}$	$r_{m,Dendriten}$	Shunt-Faktor
3	206.566043	1.692630	1911.944148	1911.944148	1
3	310.269784	1.342515	381.456821	3814.568209	10
3	328.818253	1.324051	364.293341	4007.226750	11
3	394.427301	1.122198	289.428438	6077.997206	21
3	399.924594	0.996404	263.225747	8159.998154	31
3	533.668371	0.916347	246.260738	10096.690242	41
3	506.123739	0.855043	238.380624	12157.411804	51
3	458.085167	0.818774	232.935575	14209.070048	61
4.5	206.566043	2.835240	1911.944148	1911.944148	1
4.5	328.818253	2.375088	364.293341	4007.226750	11
4.5	394.427301	2.112214	289.428438	6077.997206	21
4.5	399.924594	1.903028	263.225747	8159.998154	31
4.5	533.668371	1.899618	246.260738	10096.690242	41
4.5	506.123739	1.759115	238.380624	12157.411804	51
4.5	458.085167	1.645061	232.935575	14209.070048	61
5.8	206.566043	4.270097	1911.944148	1911.944148	1
5.8	328.818253	3.919907	364.293341	4007.226750	11
5.8	394.427301	3.731085	289.428438	6077.997206	21
5.8	399.924594	3.462276	263.225747	8159.998154	31
5.8	533.668371	3.831866	246.260738	10096.690242	41
5.8	506.123739	3.574063	238.380624	12157.411804	51
5.8	458.085167	3.276676	232.935575	14209.070048	61

**Tabelle A.6:** Aufstellung aller für die Zelle pb2 gefitteten Parameterkombinationen mit einem Eingangswiderstand von  $R_{N,exp} = 3,6 M\Omega$  ( $\tau$  in ms,  $r_{m,Soma}$ ,  $r_{m,Dendriten}$  in  $\Omega cm^2$ ,  $r_i$  in  $\Omega cm$  und  $c_m$  in  $\mu F/cm^2$ )

## Anhang B.

### Durchschnittliche Verzögerungen und Zeitfenster

Zellnummer	$\mu$	$\sigma$	max
af 161	0.8751143	0.3641388	2.460092
af 124	1.106897	0.4245711	2.483211
af 124 u	1.417571	0.697106	0.488767
af 102	1.18245	0.4932529	2.915288
af 102 u	1.852864	1.102711	6.437903
af 092	1.234951	0.543464	3.196149
af 092 u	2.232364	1.466082	8.06917
af 157	2.41116	1.137721	6.638707
af 157 u	5.759343	4.359493	21.67439
pb2 169	1.001494	0.4067512	2.429527
pb2 134	1.160119	0.4701814	2.140998
pb2 134 u	1.540761	0.6910177	5.981337
pb2 112	1.270087	0.5785781	2.591674
pb2 112 u	2.026054	0.9933457	5.454288
pb2 164	2.597046	1.372138	6.106397
pb2 164 u	7.098542	4.472465	20.22612
pb1 170	0.9223298	0.3526087	2.311372
pb1 146	1.162397	0.4263693	2.752006
pb1 146 u	1.294656	0.4987946	3.279874
pb1 174	2.387959	1.044399	7.109397
pb1 174 u	3.761592	2.188036	12.89587
pb1 107	1.318511	0.543858	3.55889
pb1 107 u	1.705004	0.7734325	5.019246
pb1 084	1.452511	0.6546226	4.263198
pb1 084 u	2.156281	1.125355	6.962907

**Tabelle B.1:** Lokale Verzögerung TRSN in ms. Angegeben sind Mittelwert  $\mu$ , Standardabweichung  $\sigma$  und der Maximalwert

Zellnummer	$\mu$	$\sigma$	max
41 131	2.318695	0.6380449	4.071452
41 131 u	2.354417	0.5855666	4.071452
41 087	2.577621	0.7665097	4.70038
41 087 u	2.640034	0.6782608	4.70038
41 194	9.059374	2.736202	15.7732
41 194 u	9.563762	2.286724	16.06034
46 122	1.467914	0.3622373	2.080847
46 134	6.158695	1.949317	9.49997
46 134 u	5.225858	1.485368	7.669845
46 186	5.225858	1.485368	7.669845
46 186 u	5.418254	1.290074	7.669873
74 131	2.208736	0.9271483	3.75764
74 131 u	2.493432	0.7175647	3.75764
74 105	2.341653	1.043013	4.141109
74 105 u	2.703295	0.7876905	4.169985
74 087	2.399797	1.11706	4.390812
74 087 u	2.829519	0.8370093	4.483956

**Tabelle B.2:** Lokale Verzögerung APN in ms. Angegeben sind Mittelwert  $\mu$ , Standardabweichung  $\sigma$  und der Maximalwert

Zellnummer	$\mu$	$\sigma$	max
af 161	3.826501	0.8200843	6.596197
af 124	4.029927	1.155014	8.098171
af 124 u	6.364158	1.155014	10.4324
af 102	3.984023	1.24379	8.566922
af 102 u	8.457476	1.24379	13.04037
af 092	3.983635	1.309888	8.928303
af 092 u	10.17866	1.309888	15.12333
af 157	7.635493	2.622565	17.89864
af 157 u	25.8318	2.614921	36.05722
pb2 169	3.655958	0.8805305	5.939332
pb2 134	3.757092	1.178146	6.834409
pb2 134 u	5.604136	1.178146	8.681454
pb2 112	3.783978	1.360867	7.363741
pb2 112 u	7.313134	1.360867	10.8929
pb2 164	7.238462	2.845429	14.91032
pb2 164 u	24.0214	2.839746	31.67572
pb1 170	4.041672	0.9629707	6.489095
pb1 146	4.419378	1.338593	7.828439
pb1 146 u	5.683333	1.338593	9.092394
pb1 174	8.056487	2.657994	15.47871
pb1 174 u	17.55673	2.657795	24.97817
pb1 107	4.428977	1.507373	8.373523
pb1 107 u	7.696589	1.507373	11.64114
pb1 084	4.477966	1.659897	8.990206
pb1 084 u	9.887876	1.659897	14.40012

**Tabelle B.3:** Totale Verzögerung von den Dendriten zum Soma TRSN in ms. Angegeben sind Mittelwert  $\mu$ , Standardabweichung  $\sigma$  und der Maximalwert

Zellnummer	$\mu$	$\sigma$	max
41 131	10.90259	5.658015	32.60301
41 131 u	12.46311	5.658013	34.16344
41 087	10.38411	5.47825	31.8229
41 087 u	12.69132	5.547825	34.1301
41 194	34.47892	18.63839	105.2401
41 194 u	47.31112	18.24364	114.8976
46 122	7.53954	3.231484	17.87917
46 134	22.52966	10.90604	60.0106
46 134 u	22.94853	11.04812	59.5628
46 186	22.94853	11.04812	59.5628
46 186 u	26.77909	11.04779	63.3871
74 131	7.47649	5.236416	24.94539
74 131 u	10.22106	5.236416	27.68996
74 105	7.341561	5.256421	24.92853
74 105 u	10.6406	5.256421	28.22756
74 087	7.062845	5.117524	24.23364
74 087 u	10.7616	5.117524	27.9324

**Tabelle B.4:** Totale Verzögerung von den Dendriten zum Soma APN in ms. Angegeben sind Mittelwert  $\mu$ , Standardabweichung  $\sigma$  und der Maximalwert



Zellnummer	$\mu$	$\sigma$	max
af 161	3.84928	0.8338977	6.650463
af 124	4.0639	1.174574	8.176012
af 124 u	6.398029	1.174566	10.51014
af 102	4.023806	1.266326	8.658598
af 102 u	8.497083	1.266311	13.13188
af 092	4.027224	1.334274	9.028652
af 092 u	10.22203	1.334254	15.22346
af 157	7.674139	2.641677	17.97756
af 157 u	25.87017	2.63405	36.13619
pb2 169	3.676731	0.8939562	5.982575
pb2 134	3.786557	1.196357	6.8945
pb2 134 u	5.633447	1.196332	8.741379
pb2 112	3.820265	1.382718	7.436733
pb2 112 u	7.349123	1.382672	10.96557
pb2 164	7.273969	2.864074	14.98321
pb2 164 u	24.05656	2.858399	31.74807
pb1 170	4.063011	0.9757125	6.540044
pb1 146	4.449472	1.355715	7.897643
pb1 146 u	5.713347	1.35571	9.161517
pb1 174	8.089374	2.674653	15.49992
pb1 174 u	17.58948	2.674453	24.99926
pb1 107	4.46841	1.529258	8.464109
pb1 107 u	7.735811	1.529245	11.73151
pb1 084	4.526377	1.686147	9.027786
pb1 084 u	9.935933	1.686125	14.43734

**Tabelle B.5:** Totale Verzögerung vom Soma in den Dendritenbaum TRSN in ms. Angegeben sind Mittelwert  $\mu$ , Standardabweichung  $\sigma$  und der Maximalwert

Zellnummer	$\mu$	$\sigma$	max
41 131	11.27324	5.888063	34.03779
41 131 u	12.83166	5.888492	35.61382
41 087	10.82477	5.818053	33.49958
41 087 u	13.12755	5.817944	35.80108
41 194	34.84502	18.85128	106.5158
41 194 u	47.66976	18.44911	116.107
46 122	7.675849	3.31561	18.09295
46 134	22.70764	11.01003	60.28735
46 134 u	23.10745	11.142	59.8024
46 186	23.10745	11.142	59.8024
46 186 u	26.93746	11.14166	63.62609
74 131	7.703344	5.334934	25.40298
74 131 u	10.44447	5.334682	28.14394
74 105	7.594581	5.365449	25.43603
74 105 u	10.88872	5.365053	28.72983
74 087	7.333347	5.233815	24.77518
74 087 u	11.02594	5.33274	28.46732

**Tabelle B.6:** Totale Verzögerung vom Soma in den Dendritenbaum APN in ms. Angegeben sind Mittelwert  $\mu$ , Standardabweichung  $\sigma$  und der Maximalwert

Zell- nummer	Zeitfenster am Soma			lokales Zeitfenster		
	$\mu$	$\sigma$	max	$\mu$	$\sigma$	max
af 161	3.624356	0.1842364	4.303684	2.095762	0.335921	3.326433
af 124	3.809585	0.3475381	5.147244	2.327368	0.3544711	3.368191
af 124 u	5.865952	0.2304745	6.606184	2.876672	0.7979623	5.511569
af 102	3.866268	0.4213234	5.571463	2.419558	0.4163232	3.83366
af 102 u	7.920632	0.2141946	8.871322	3.678864	1.330549	7.609585
af 092	3.916081	0.4732509	5.876631	2.463547	0.4660579	4.19622
af 092 u	9.615464	0.2036578	10.55864	4.416778	1.778771	9.329543
af 157	7.134908	1.018565	11.56822	4.041387	1.179493	8.466475
af 157 u	24.3547	0.30007	25.66216	11.15641	5.24526	23.98003
pb2 169	3.596802	0.2071875	4.10222	2.245155	0.3678291	3.31964
pb2 134	3.723481	0.3569368	4.605872	2.403119	0.373927	3.245787
pb2 134 u	5.356924	0.2519848	5.998259	3.822622	0.750031	5.029822
pb2 112	3.815536	0.4712556	4.991704	2.526088	6.4590674	3.612821
pb2 112 u	6.993569	0.2646387	7.689012	3.809925	1.143585	6.85623
pb2 164	7.168635	1.112009	10.12638	4.334532	1.312209	7.723971
pb2 164 u	23.17741	0.3453707	24.17051	12.80148	5.040418	22.78131
pb1 170	3.711756	0.2262722	4.912098	2.134902	0.3143651	3.512202
pb1 146	3.945541	0.3917576	4.980038	2.381696	0.3478613	3.561315
pb1 146 u	5.008156	0.3168284	5.853104	2.608944	0.5098633	4.460576
pb1 174	7.316093	0.9538026	10.47995	4.064469	1.062474	8.146487
pb1 174 u	16.16259	0.4457861	17.79572	6.9669	2.928106	15.46828
pb1 107	4.104971	0.5218208	5.606632	2.580997	0.4587329	4.354877
pb1 107 u	6.950937	0.3140957	7.920047	3.293234	0.9272567	6.422019
pb1 084	4.26298	0.6417139	6.208932	2.756212	0.573279	5.058547
pb1 084 u	9.088652	0.3102727	10.13257	4.116331	1.434206	8.583593

**Tabelle B.7:** Tabelle der Zeitfenster TRSN in ms. Angegeben sind jeweils Mittelwert  $\mu$ , Standardabweichung  $\sigma$  und der Maximalwert

Zell- nummer	Zeitfenster am Soma			lokales Zeitfenster		
	$\mu$	$\sigma$	max	$\mu$	$\sigma$	max
41 131	5.62297	1.385976	9.612119	3.503546	0.4711468	4.425824
41 131 u	6.417819	1.213626	10.2679	3.553784	0.3892013	4.425824
41 087	5.870561	1.51543	10.49378	3.797146	0.5673141	4.932907
41 087 u	7.091818	1.349462	11.19077	3.887566	0.4375706	4.932907
41 194	20.8714	5.651032	34.28697	12.93574	2.826368	19.37031
41 194 u	28.50961	3.377871	21.17223	13.818	2.432162	21.17223
46 122	4.215215	0.7767778	6.302858	2.630558	0.2835418	3.150758
46 134	14.03806	3.542745	23.88843	8.906233	1.792183	12.23603
46 134 u	17.91685	2.70069	26.11914	9.526095	1.382308	12.32793
46 186	12.46453	3.178335	21.23767	7.43515	1.313293	9.479587
46 186 u	14.70401	2.648971	22.53676	7.730154	1.042053	9.479587
74 131	4.94792	1.65853	9.255101	3.537869	0.8347088	4.897916
74 131 u	5.864655	1.342375	10.21772	3.915527	0.5575504	4.897917
74 105	5.082186	1.767421	9.86434	3.706795	0.9527526	5.279204
74 105 u	7.191725	1.26521	10.8528	4.195019	0.6493473	5.406562
74 087	5.10977	1.807583	9.795993	3.78615	1.029396	5.526789
74 087 u	7.537365	1.245691	11.17873	4.375873	0.7206829	5.866421

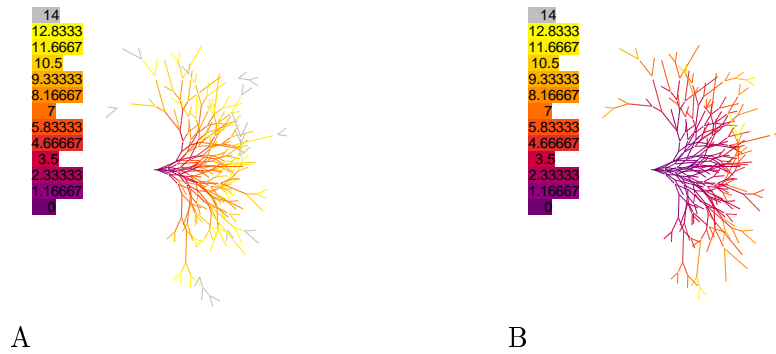
**Tabelle B.8:** Tabelle der Zeitfenster APN in ms. Angegeben sind jeweils Mittelwert  $\mu$ , Standardabweichung  $\sigma$  und der Maximalwert

## Anhang C.

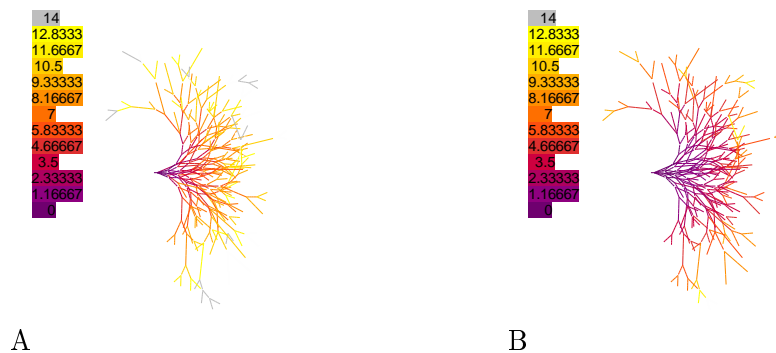
# Graphische Darstellung der Abschwächungen und Verzögerungen

Die Bezeichnungen der Zellen werden in 5.3 erläutert. Die Abschwächungen der Zellen sind mit der Gleichung (2.4.2) ermittelt wurden.

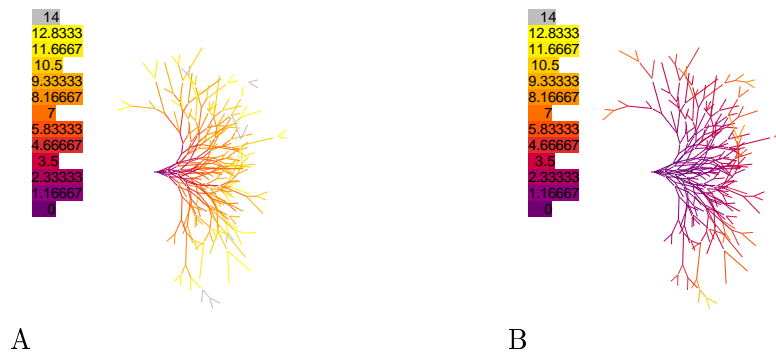
Die Darstellung der einzelnen Verzögerungsarten erfolgt, analog zu der der Abschwächungen, mittels Farbkodierung. Zusätzlich werden die totale Verzögerung TD, die Ausbreitungsverzögerung PD und die Dendritenbaumverzögerung NDD für alle Segmente in Abhängigkeit ihrer morphologischen Entfernung zum Soma dargestellt. Für die lokale Verzögerung ist ein solcher Graph nicht geeignet, da sie nicht von der Entfernung zum Soma abhängig ist.



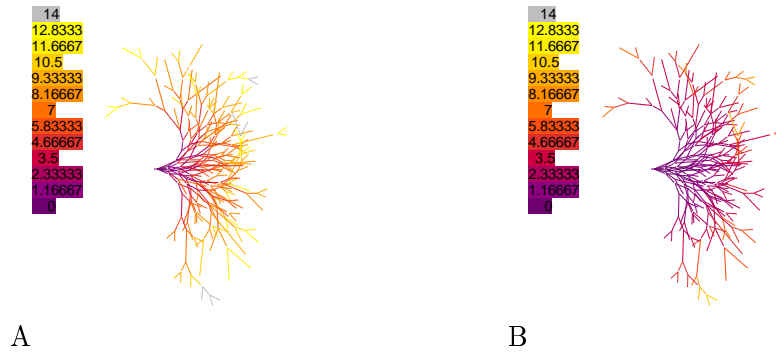
**Bild C.1:** Abschwächung für 41 131 A: orthograd B: retrograd



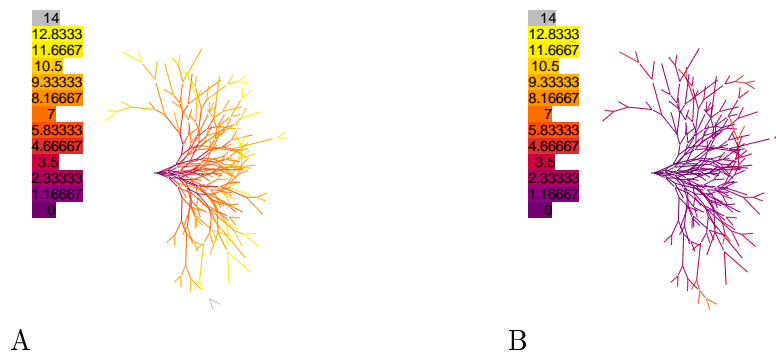
**Bild C.2:** Abschwächung für 41 131 u A: orthograd B: retrograd



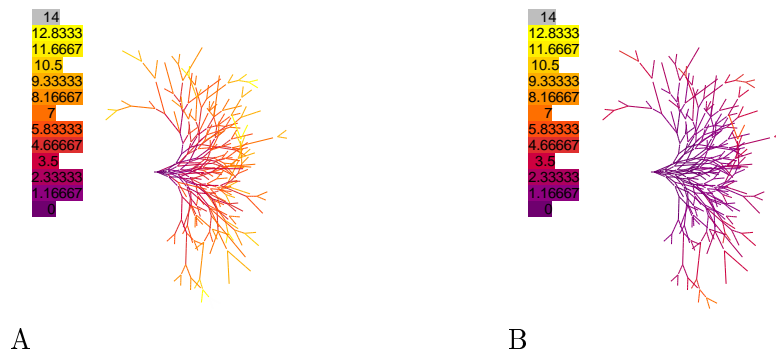
**Bild C.3:** Abschwächung für 41 087 A: orthograd B: retrograd



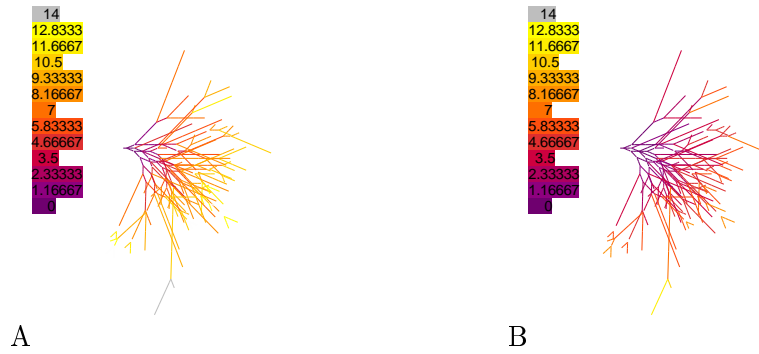
**Bild C.4:** Abschwächung für 41 087 u A: orthograd B: retrograd



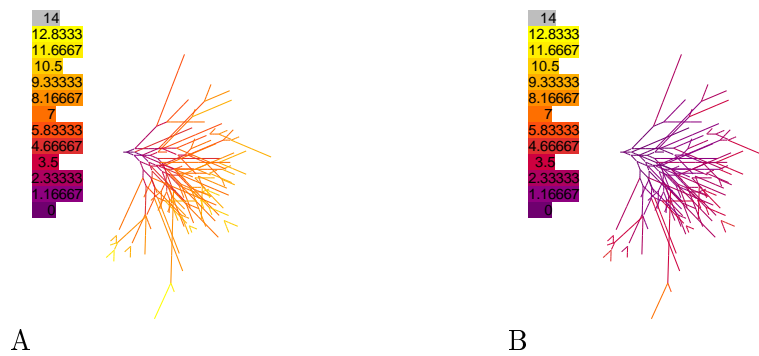
**Bild C.5:** Abschwächung für 41 087 A: orthograd B: retrograd



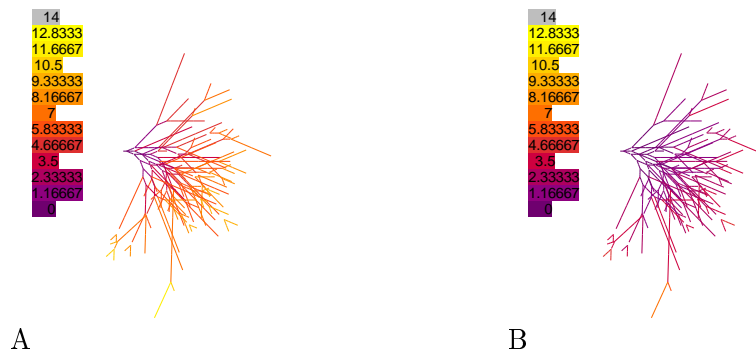
**Bild C.6:** Abschwächung für 41 087 u A: orthograd B: retrograd



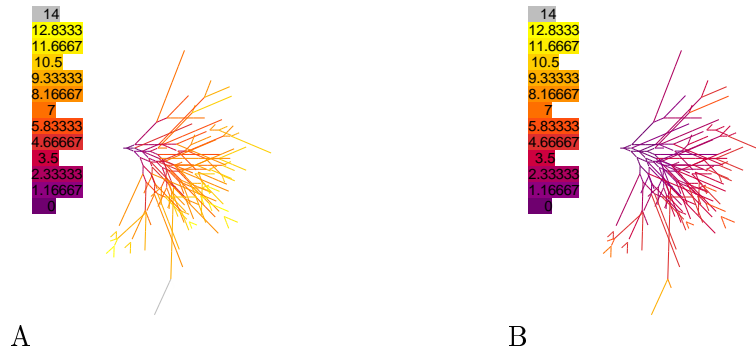
**Bild C.7:** Abschwächung für 46 122 A: orthograd B: retrograd



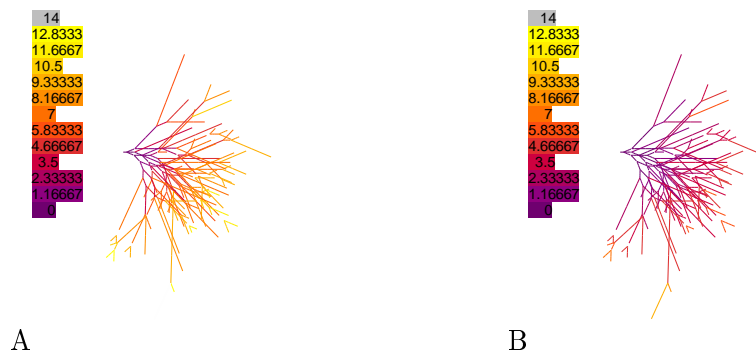
**Bild C.8:** Abschwächung für 46 134 A: orthograd B: retrograd



**Bild C.9:** Abschwächung für 46 134 u A: orthograd B: retrograd



**Bild C.10:** Abschwächung für 46 186 A: orthograd B: retrograd



**Bild C.11:** Abschwächung für 46 186 u A: orthograd B: retrograd



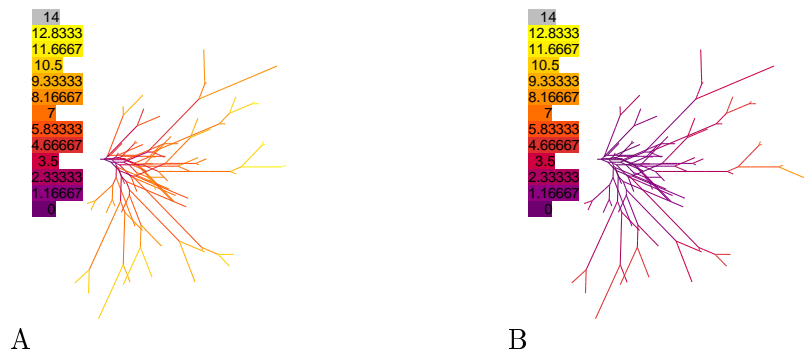


Bild C.12: Abschwächung für 74 131 A: orthograd B: retrograd

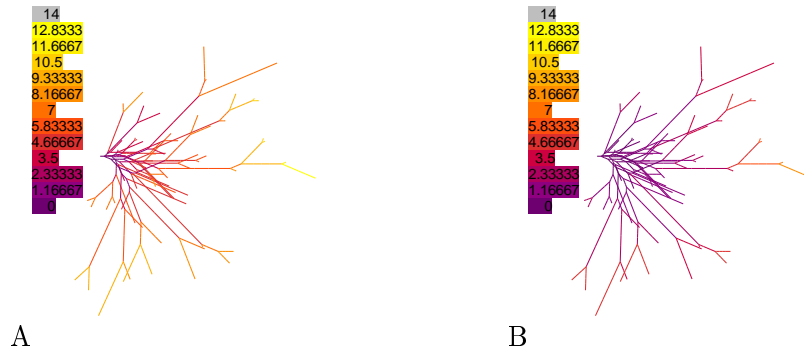


Bild C.13: Abschwächung für 74 131 u A: orthograd B: retrograd

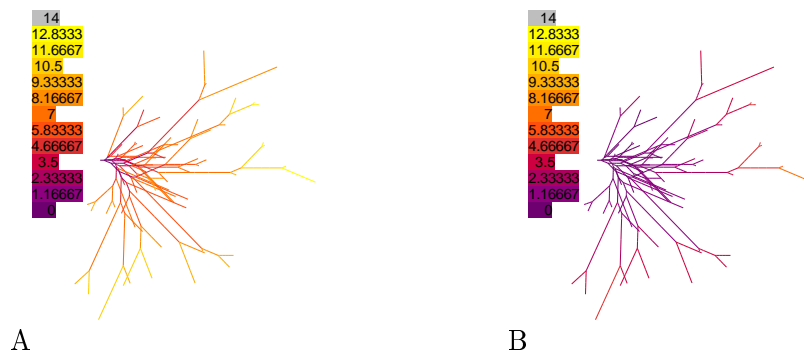
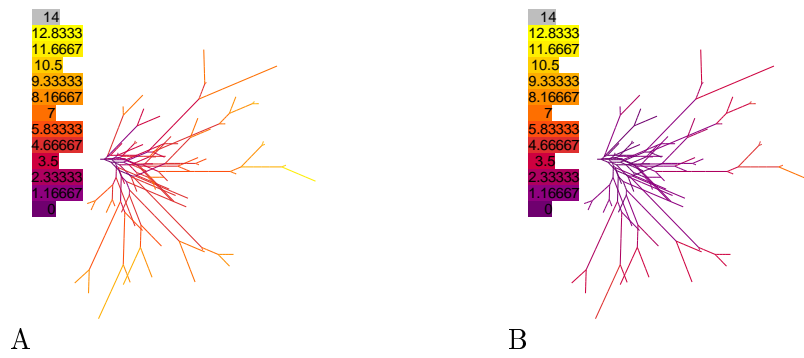
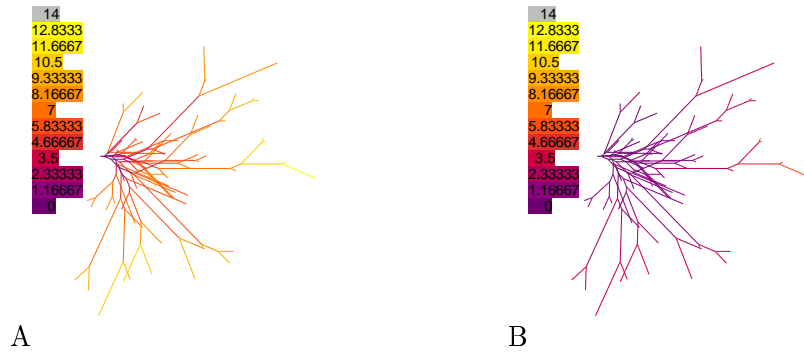


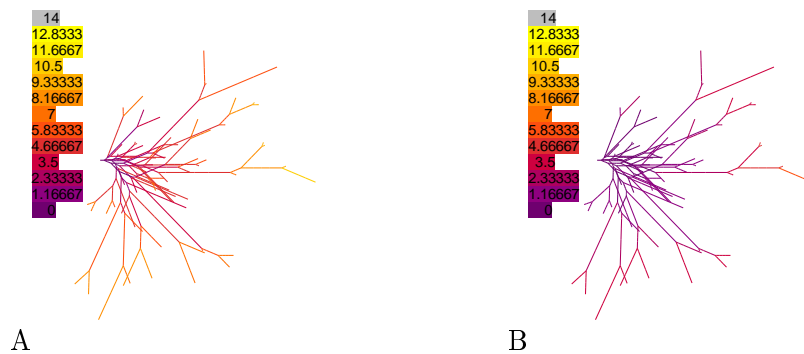
Bild C.14: Abschwächung für 74 105 A: orthograd B: retrograd



**Bild C.15:** Abschwächung für 74 105 u A: orthograd B: retrograd



**Bild C.16:** Abschwächung für 74 087 A: orthograd B: retrograd



**Bild C.17:** Abschwächung für 74 087 u A: orthograd B: retrograd

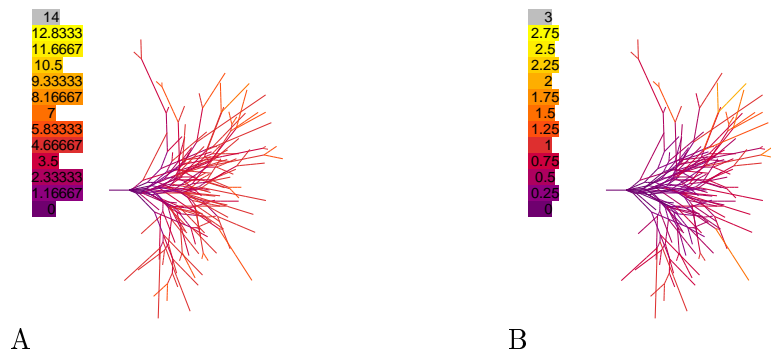


Bild C.18: Abschwächung für af 161 A: orthograd B: retrograd

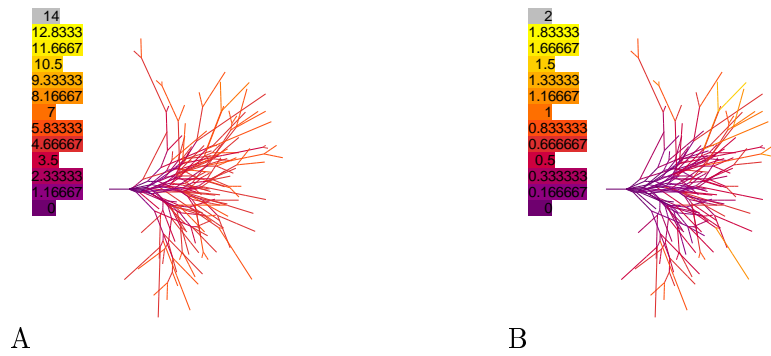


Bild C.19: Abschwächung für af 124 A: orthograd B: retrograd

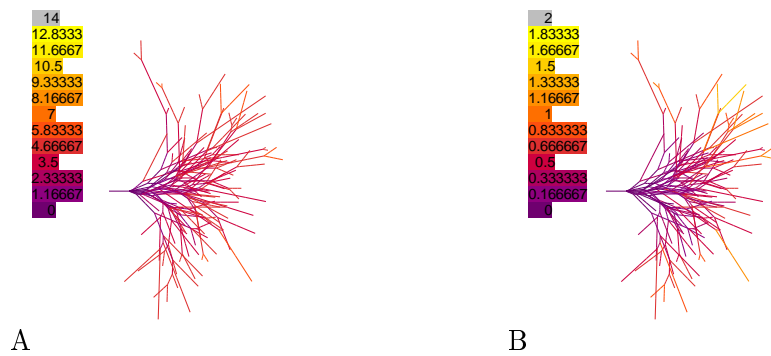


Bild C.20: Abschwächung für af 124 u A: orthograd B: retrograd

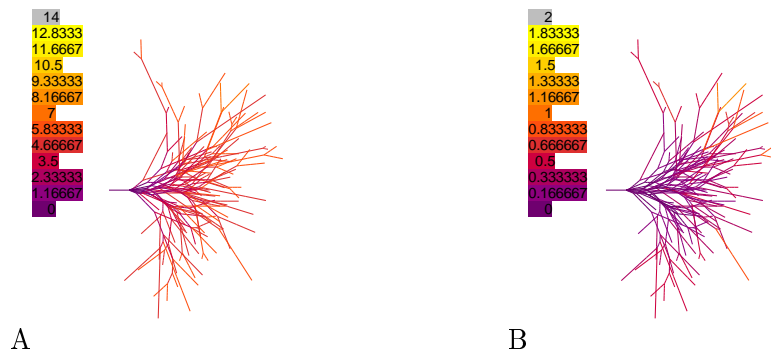


Bild C.21: Abschwächung für af 102 A: orthograd B: retrograd

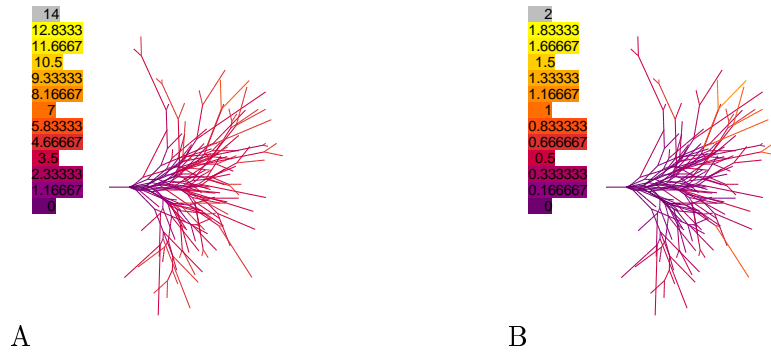


Bild C.22: Abschwächung für af 102 u A: orthograd B: retrograd

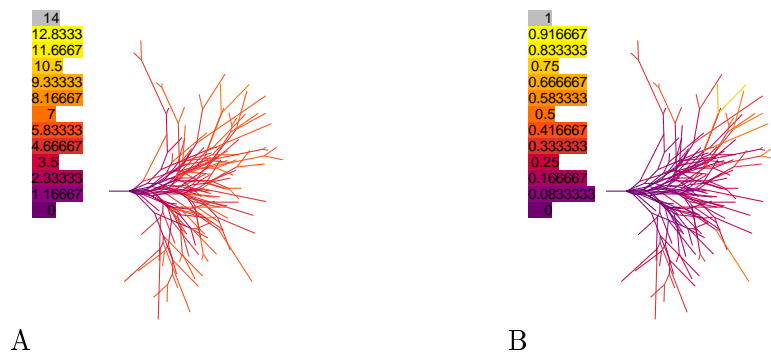
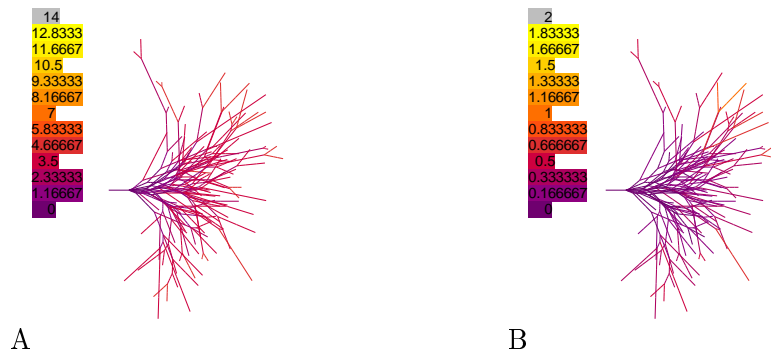
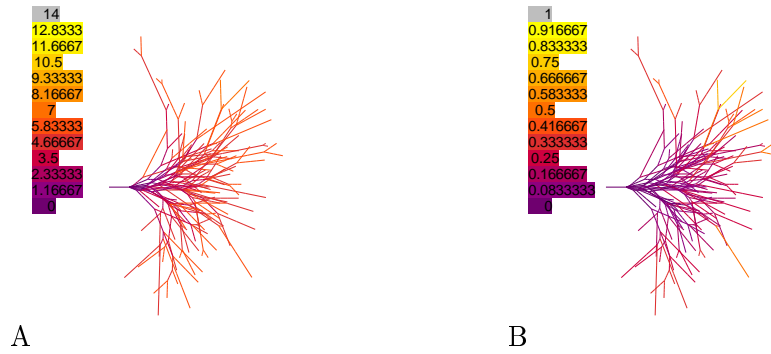


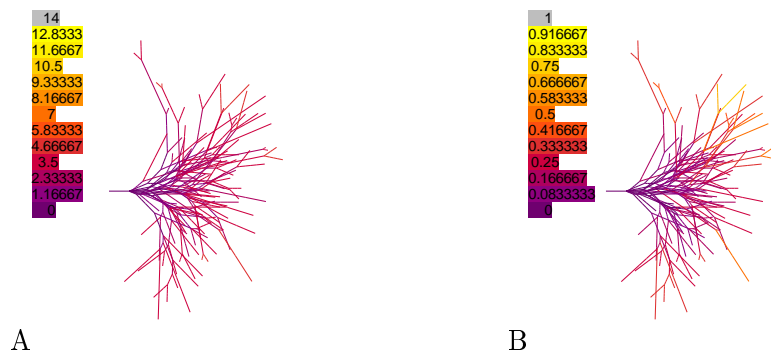
Bild C.23: Abschwächung für af 092 A: orthograd B: retrograd



**Bild C.24:** Abschwächung für af 092 u A: orthograd B: retrograd



**Bild C.25:** Abschwächung für af 157 A: orthograd B: retrograd



**Bild C.26:** Abschwächung für af 157 u A: orthograd B: retrograd

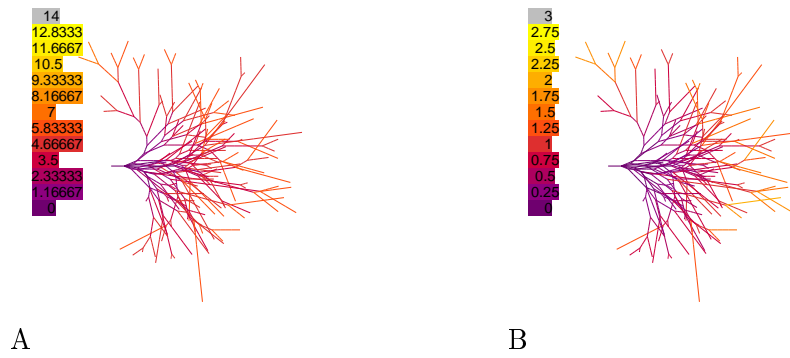


Bild C.27: Abschwächung für pb1 170 A: orthograd B: retrograd

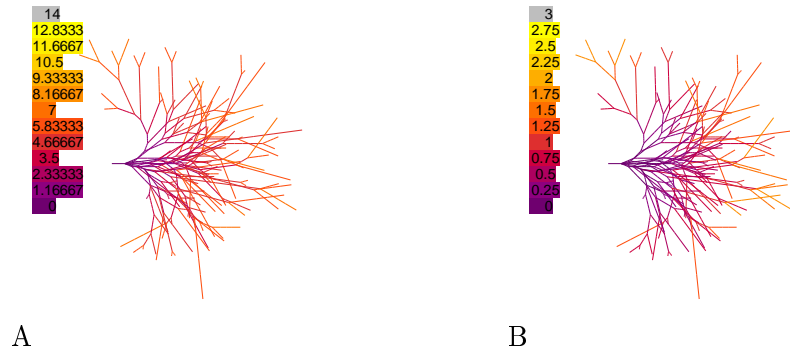


Bild C.28: Abschwächung für pb1 146 A: orthograd B: retrograd

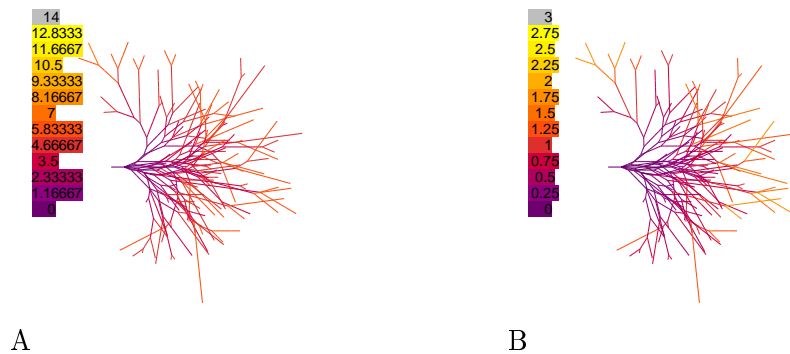


Bild C.29: Abschwächung für pb1 146 u A: orthograd B: retrograd

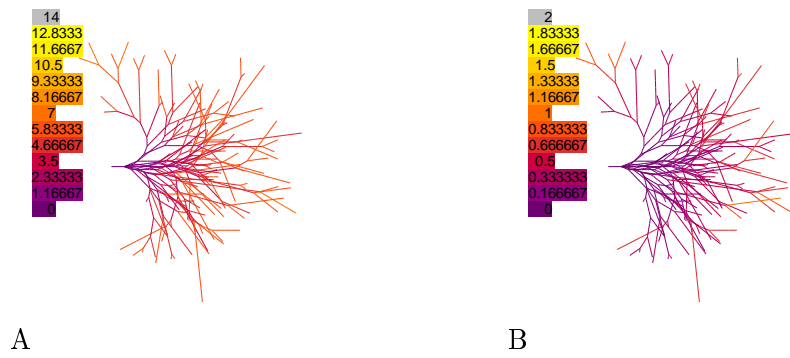


Bild C.30: Abschwächung für pb1 174 A: orthograd B: retrograd

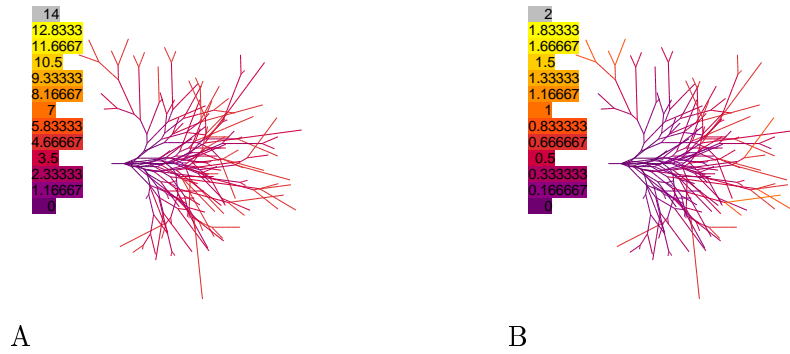


Bild C.31: Abschwächung für pb1 174 u A: orthograd B: retrograd

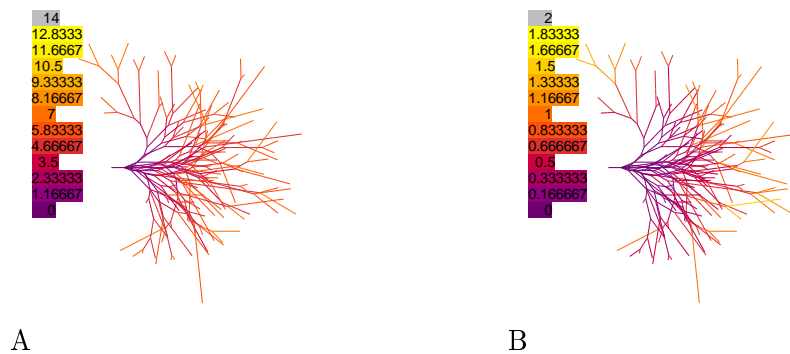


Bild C.32: Abschwächung für pb1 107 A: orthograd B: retrograd

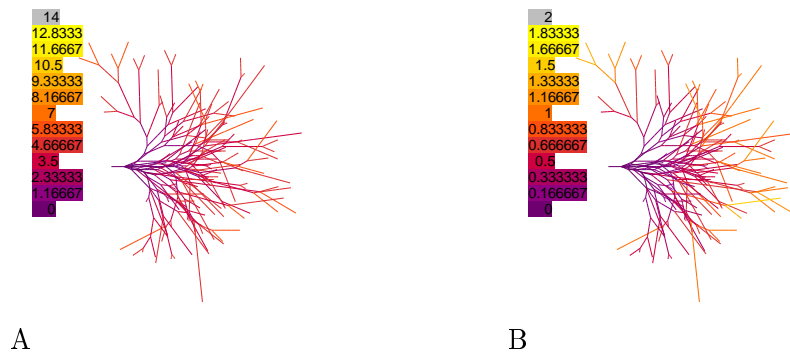


Bild C.33: Abschwächung für pb1 107 u A: orthograd B: retrograd

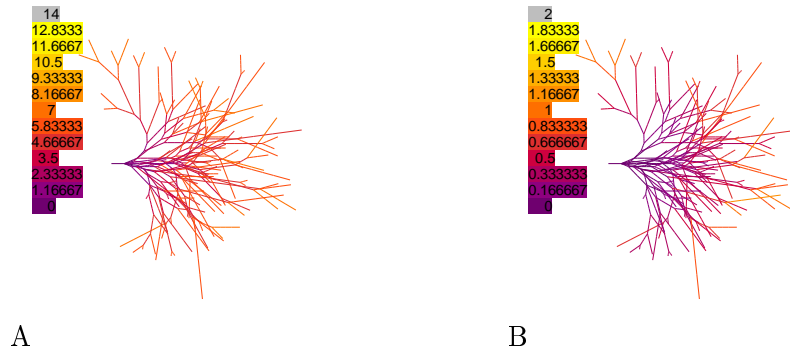


Bild C.34: Abschwächung für pb1 084 A: orthograd B: retrograd

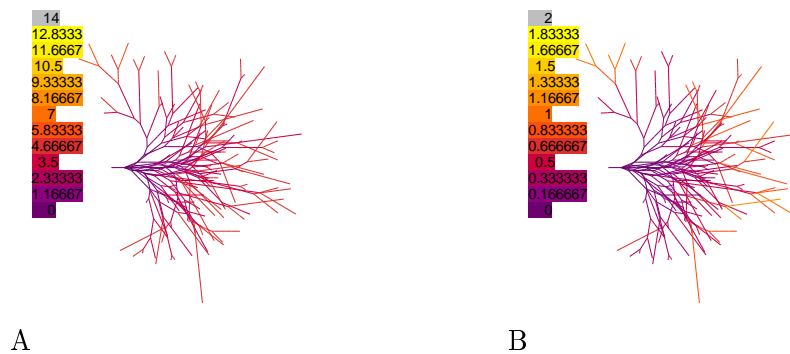
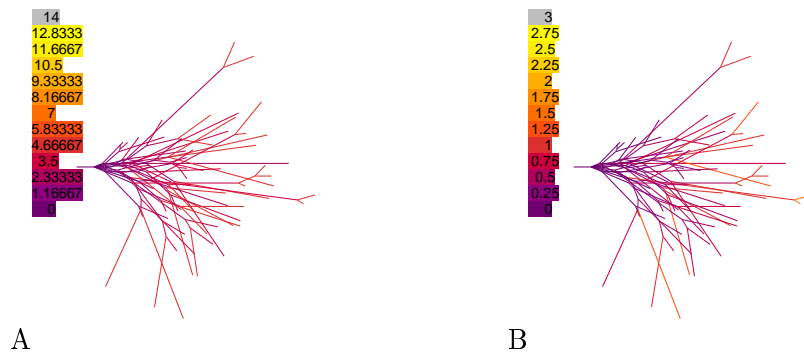
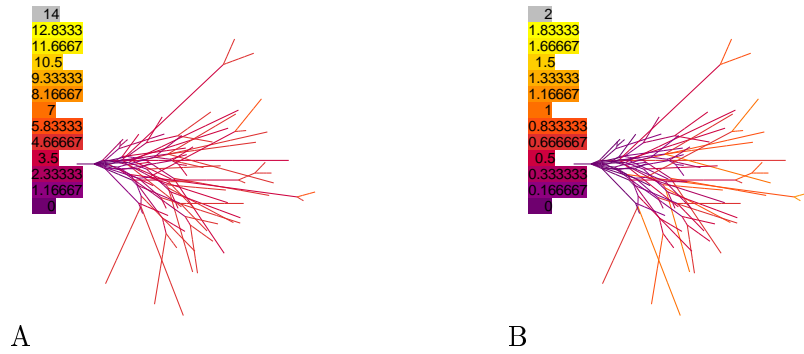


Bild C.35: Abschwächung für pb1 084 u A: orthograd B: retrograd

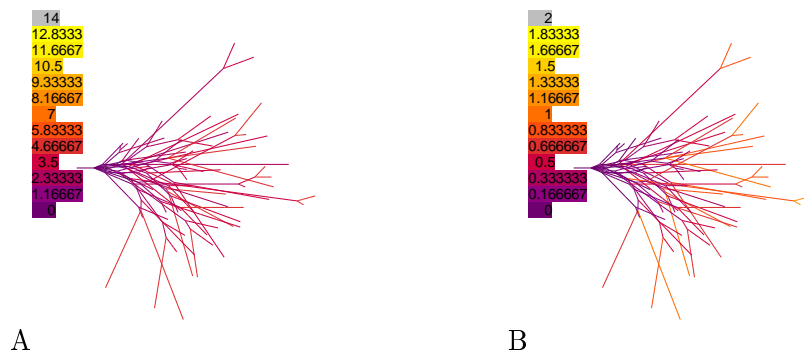




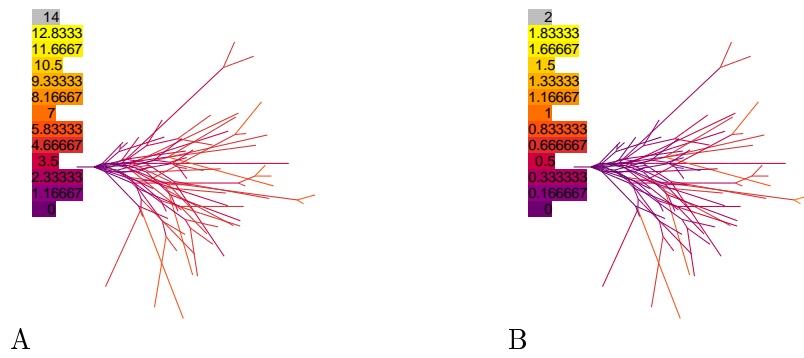
**Bild C.36:** Abschwächung für pb2 169 A: orthograd B: retrograd



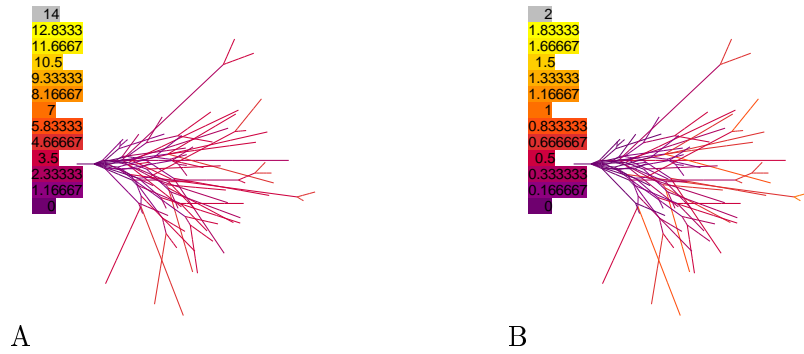
**Bild C.37:** Abschwächung für pb2 134 A: orthograd B: retrograd



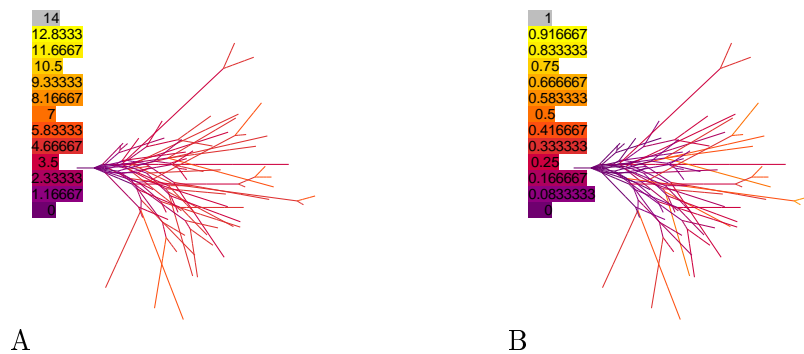
**Bild C.38:** Abschwächung für pb2 134 u A: orthograd B: retrograd



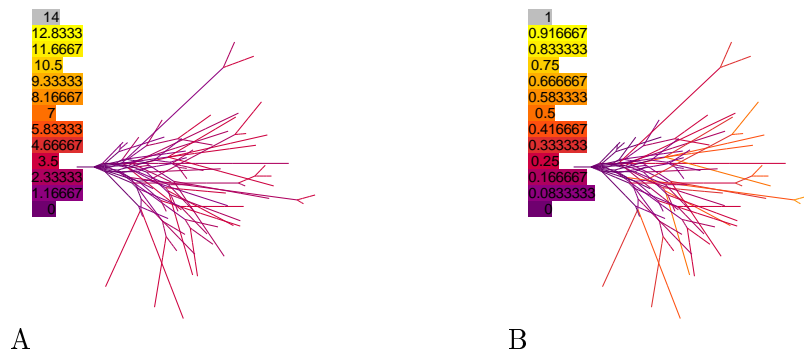
**Bild C.39:** Abschwächung für pb2 112 A: orthograd B: retrograd



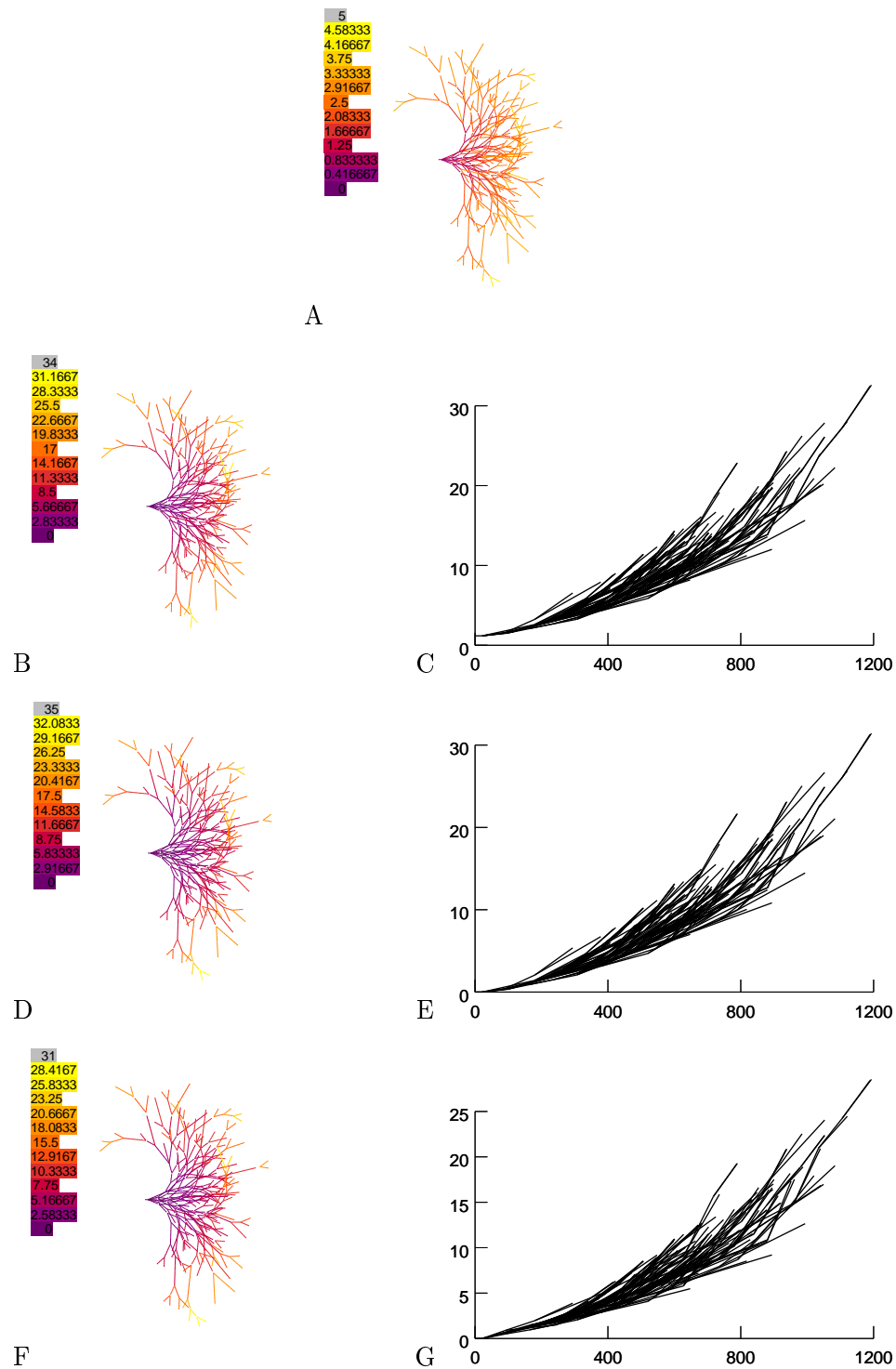
**Bild C.40:** Abschwächung für pb2 112 u A: orthograd B: retrograd



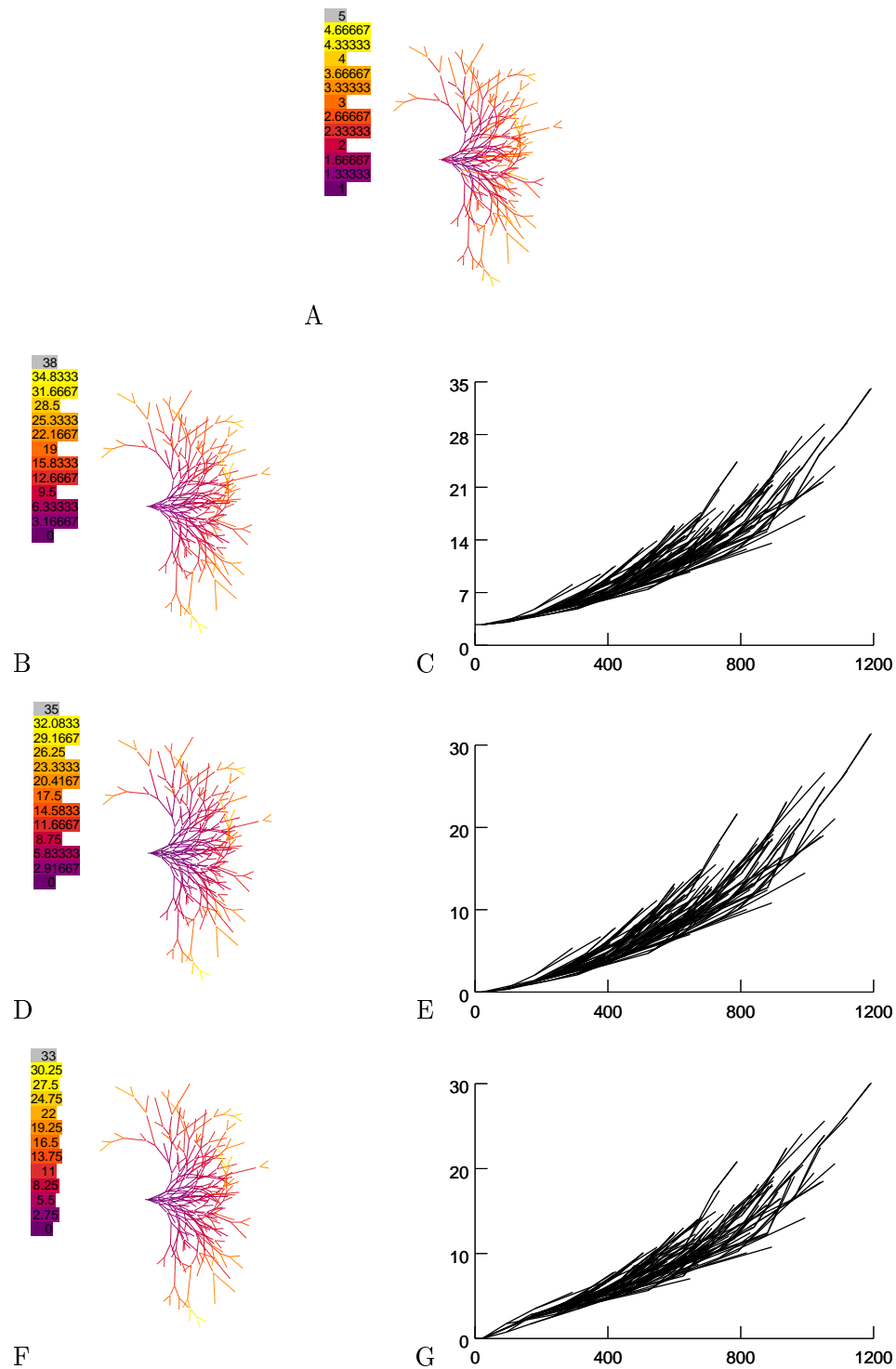
**Bild C.41:** Abschwächung für pb2 164 A: orthograd B: retrograd



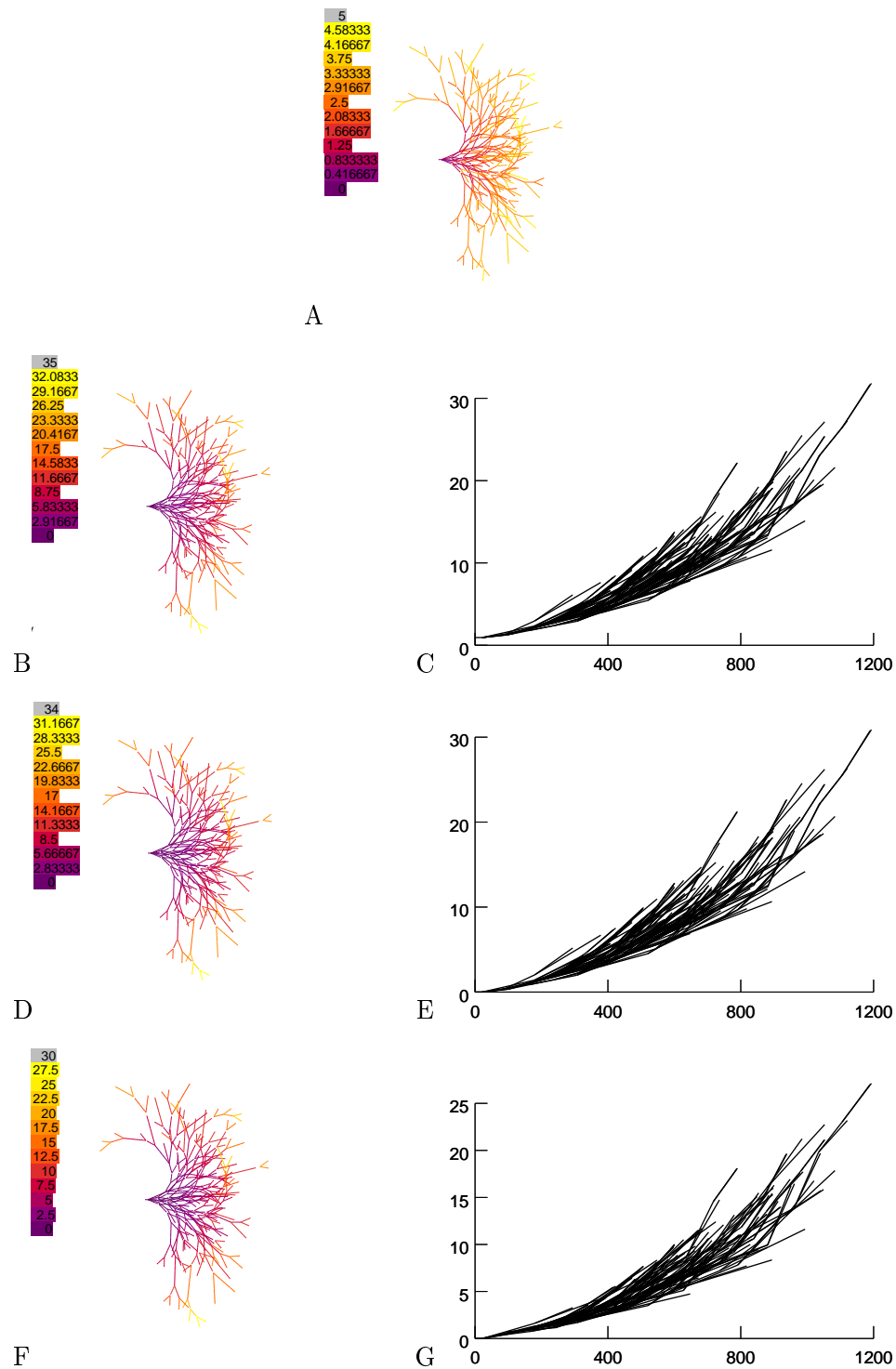
**Bild C.42:** Abschwächung für pb2 164 u A: orthograd B: retrograd



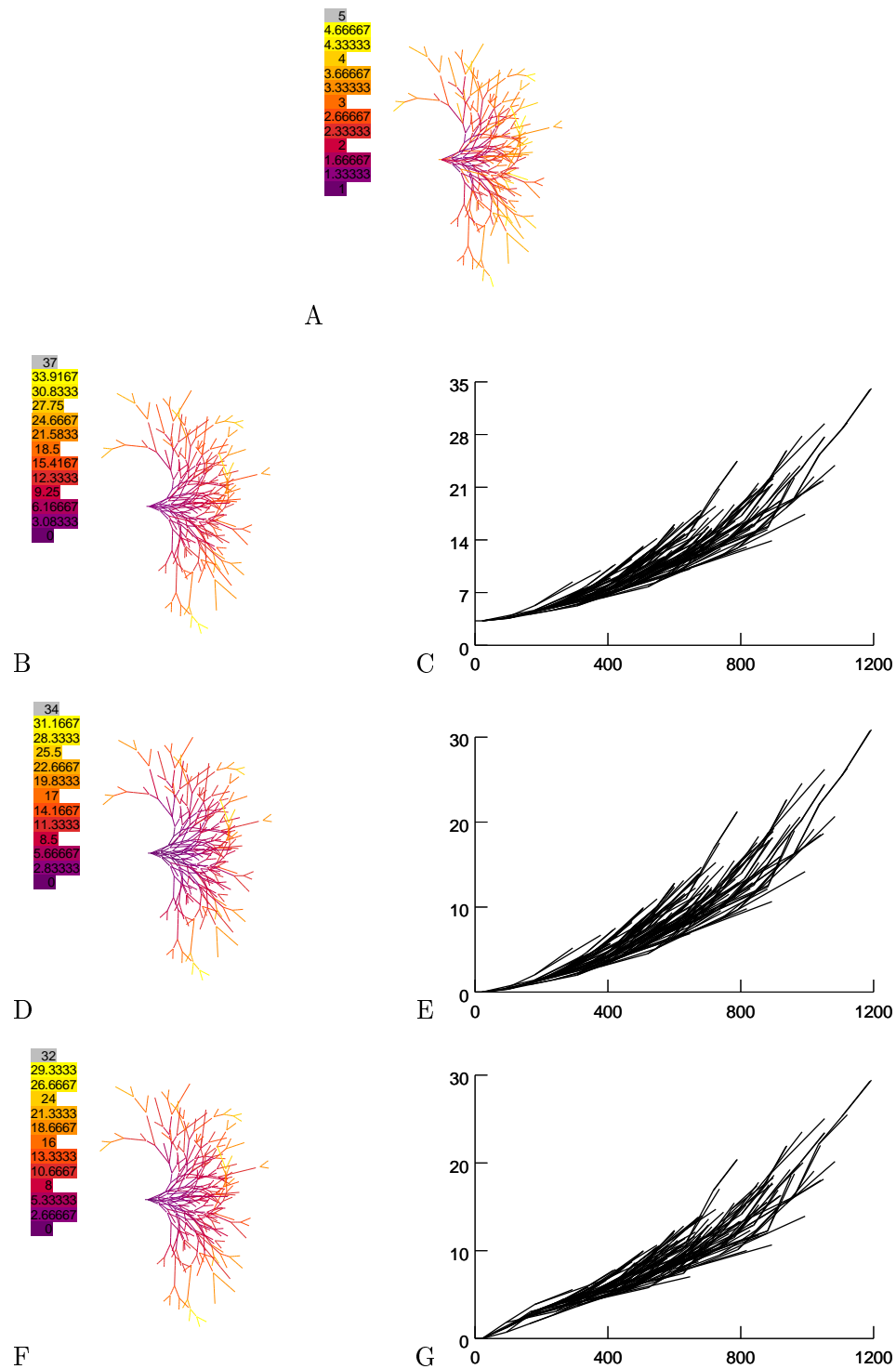
**Bild C.43:** Verzögerungen für 41 131 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



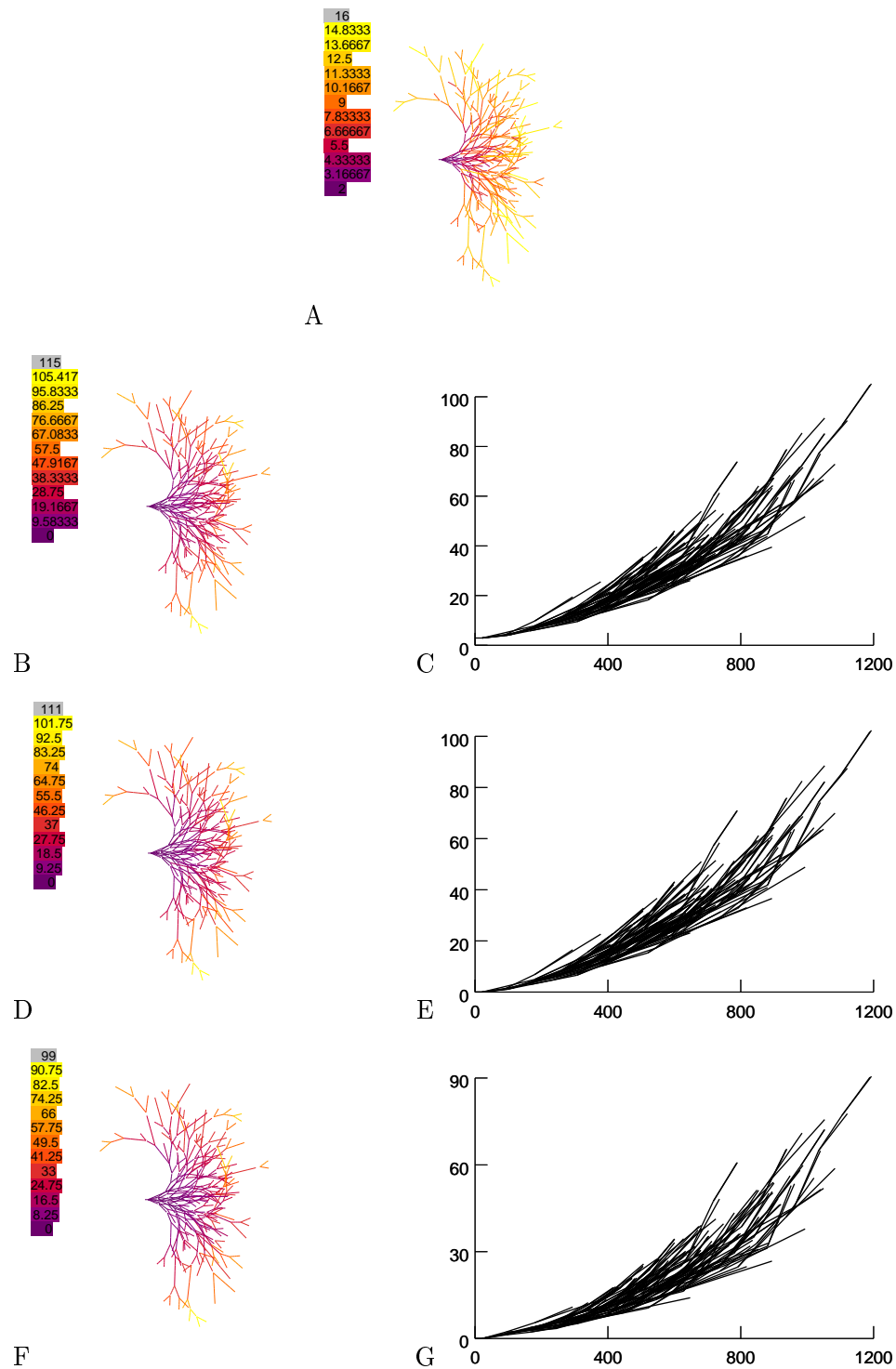
**Bild C.44:** Verzögerung 41 131 u A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



**Bild C.45:** Verzögerung 41 087 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)

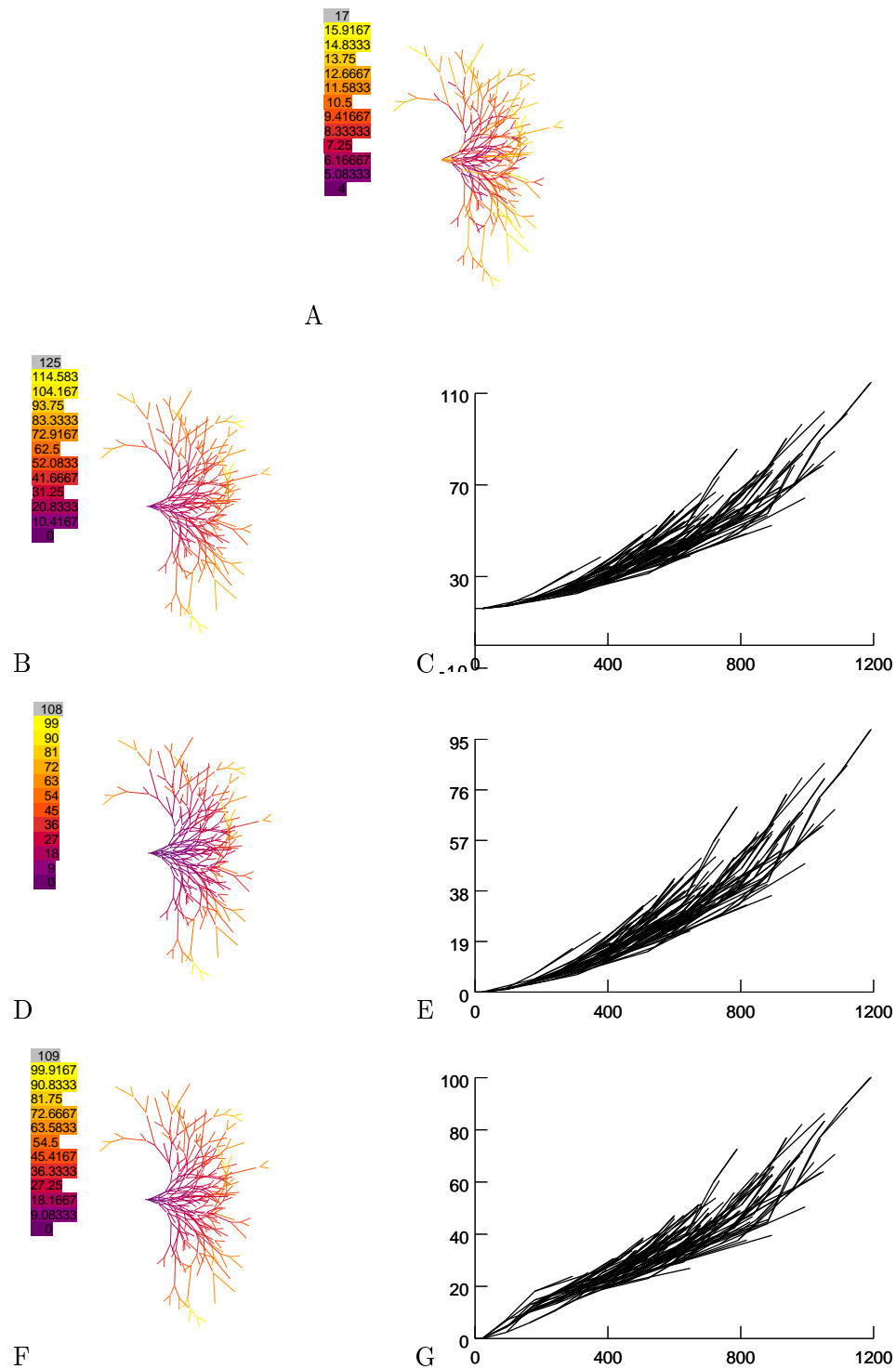


**Bild C.46:** Verzögerung 41 087 u A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)

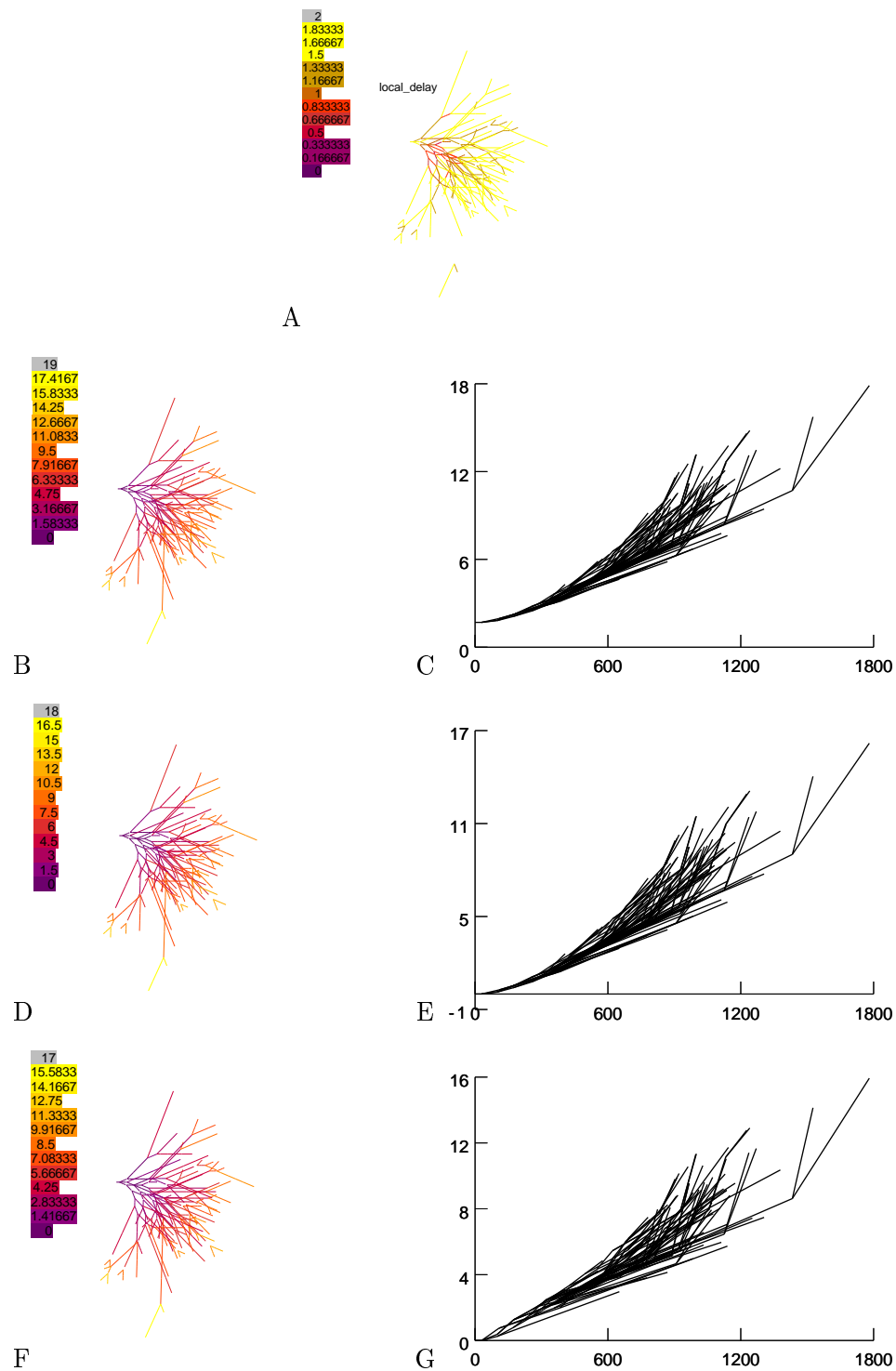


**Bild C.47:** Verzögerung 41 194 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)

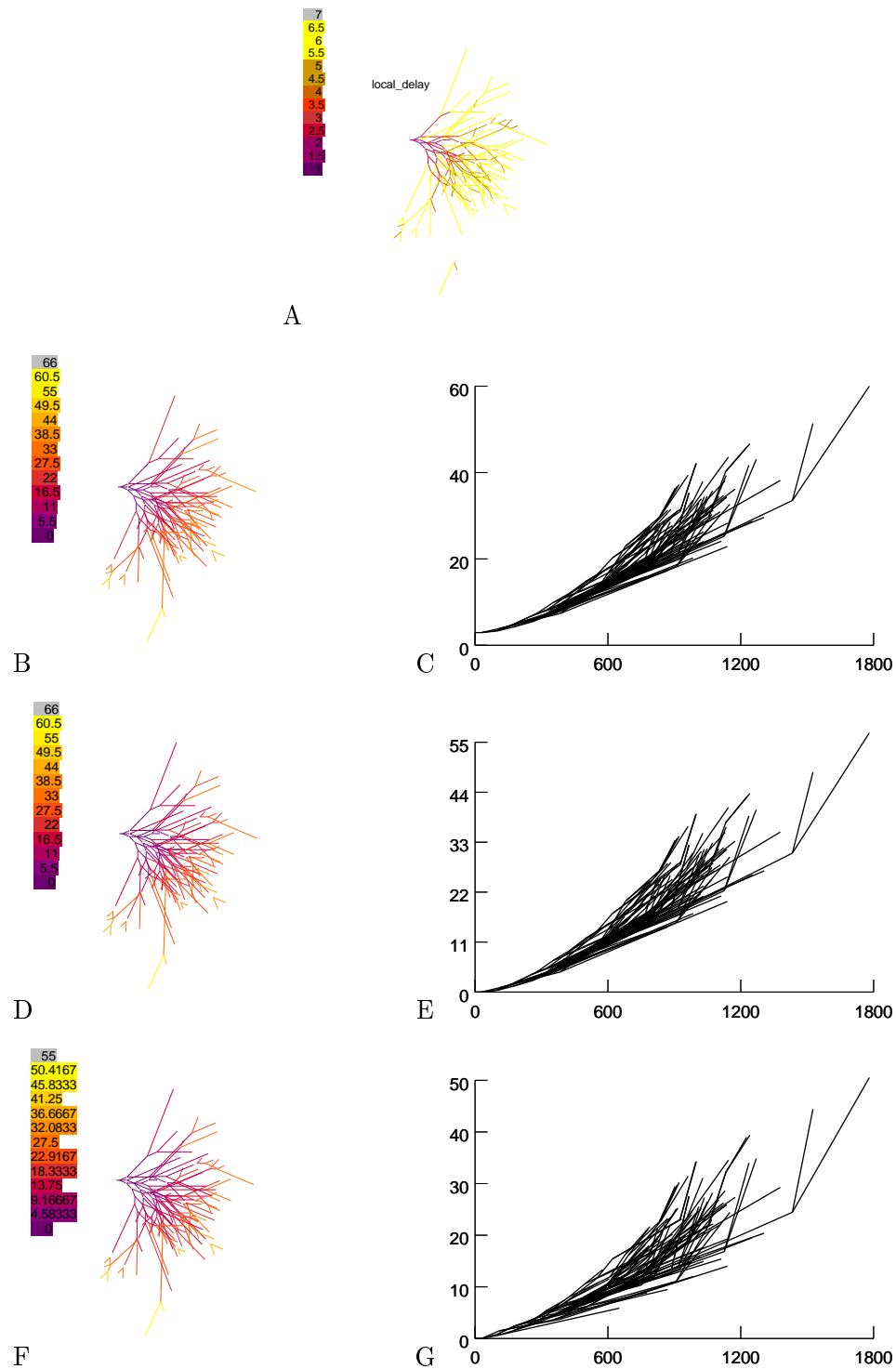




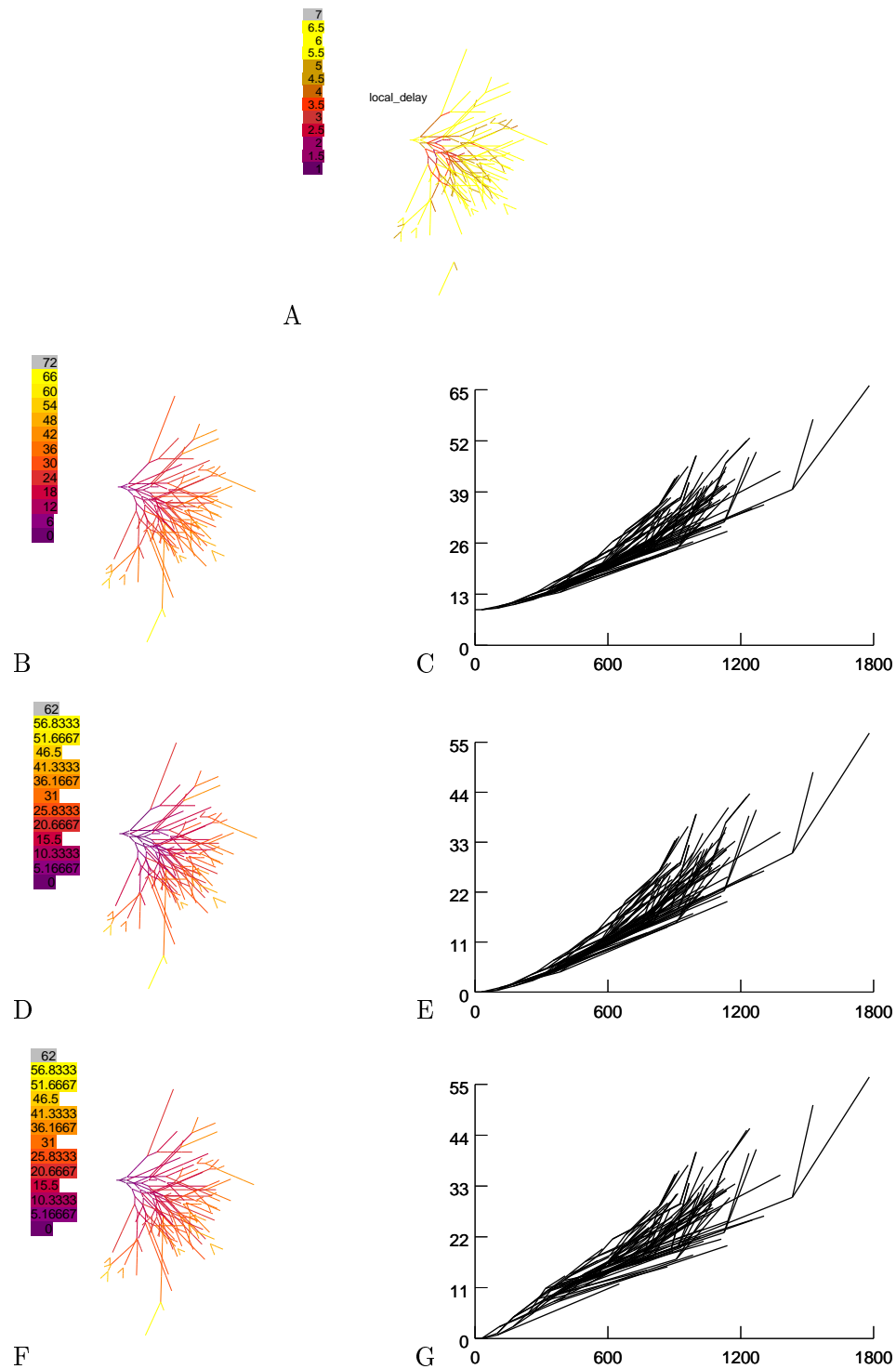
**Bild C.48:** Verzögerung 41 194 u A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



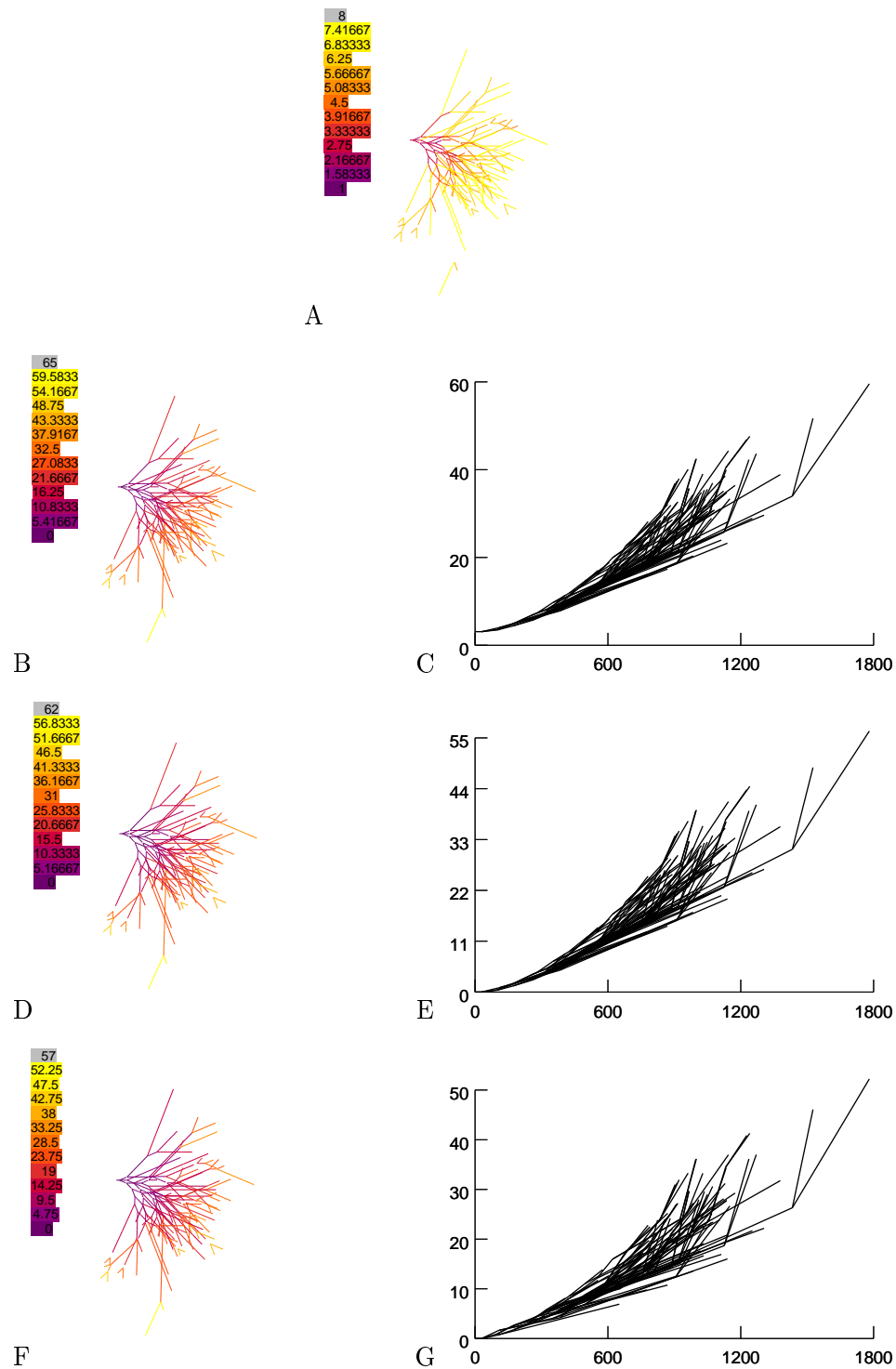
**Bild C.49:** Verzögerung 46 122 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



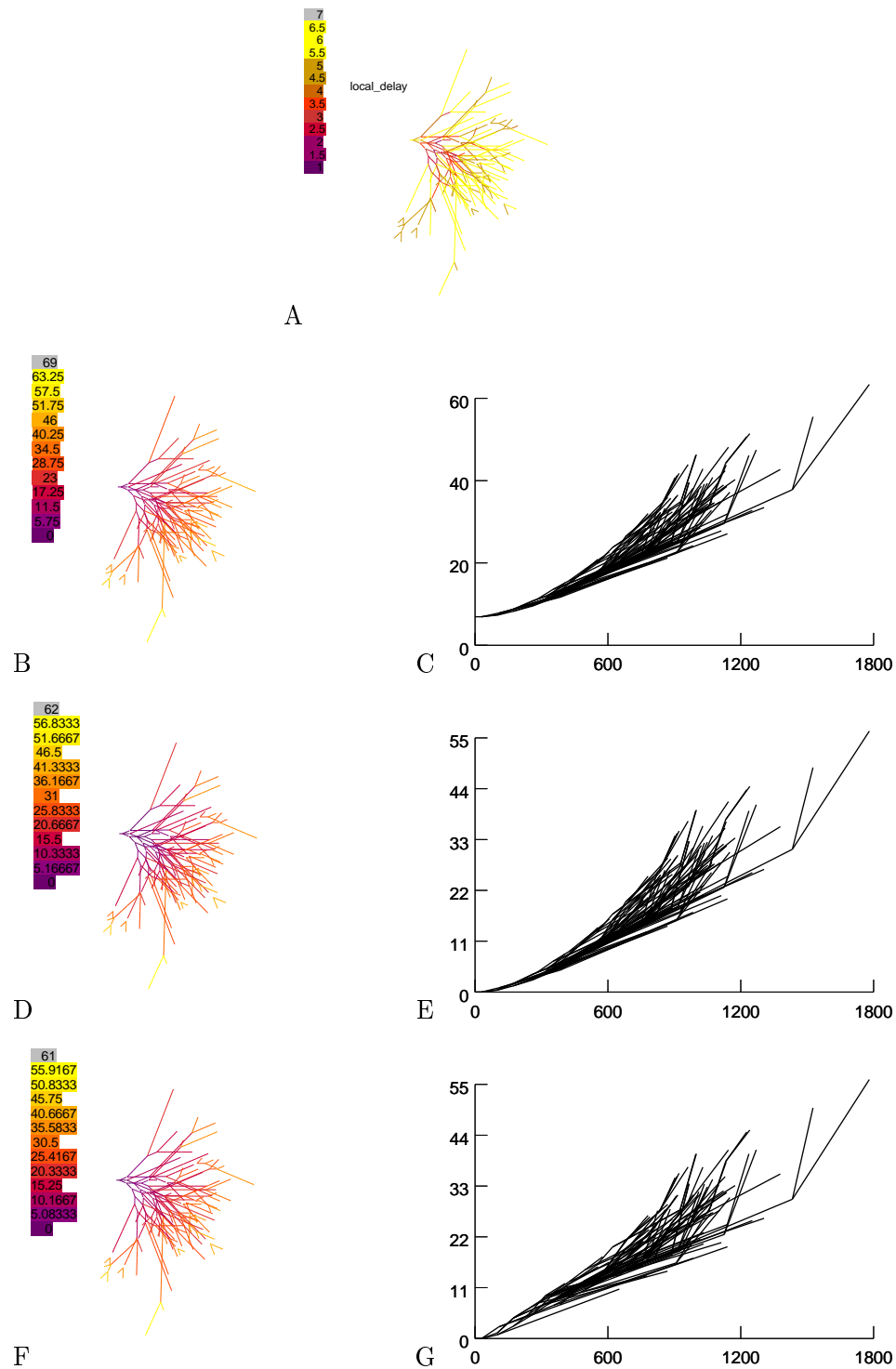
**Bild C.50:** Verzögerung 41 134 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



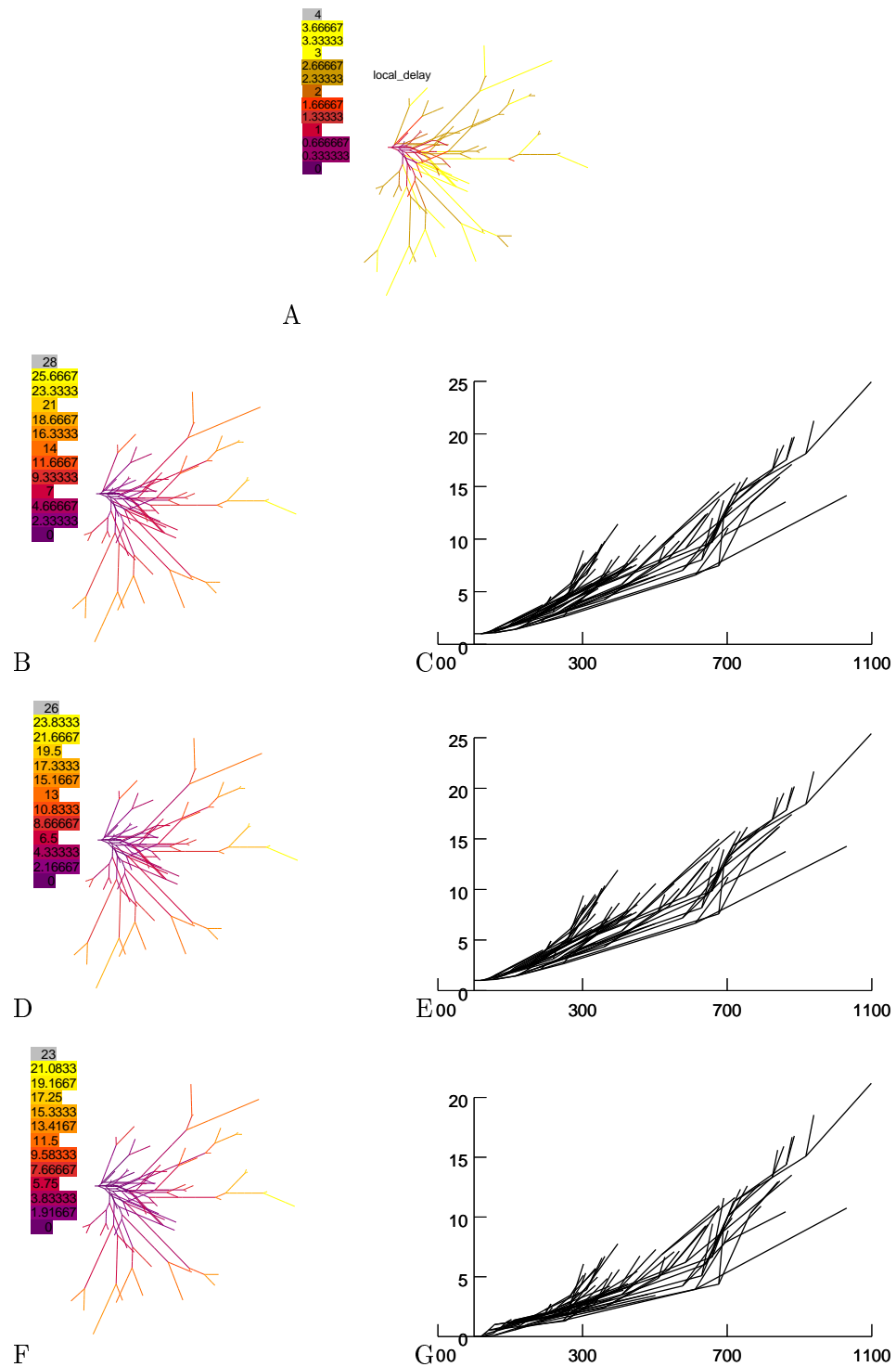
**Bild C.51:** Verzögerung 46 134 u A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



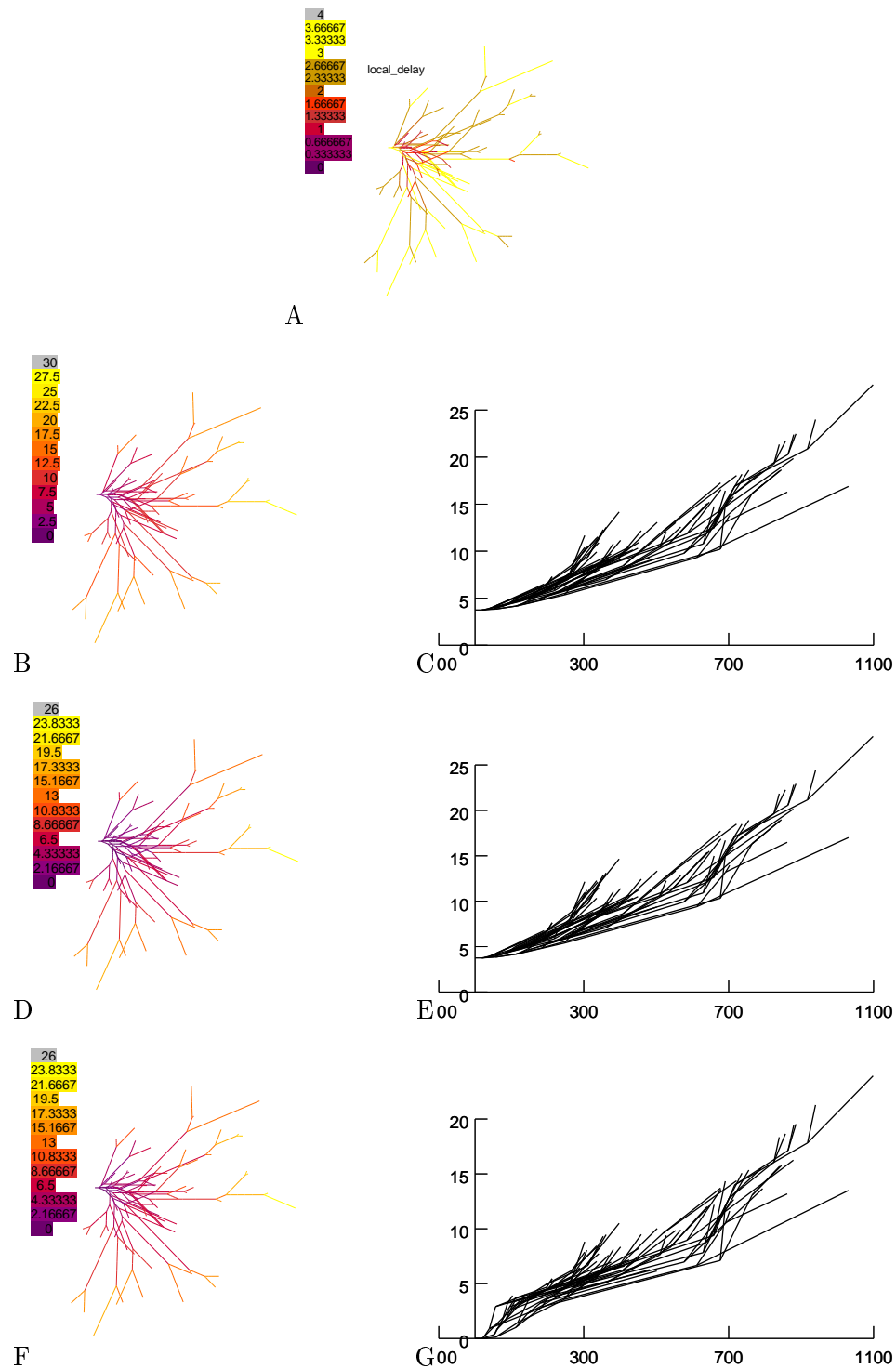
**Bild C.52:** Verzögerung 46 186 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



**Bild C.53:** Verzögerung 46 186 u A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)

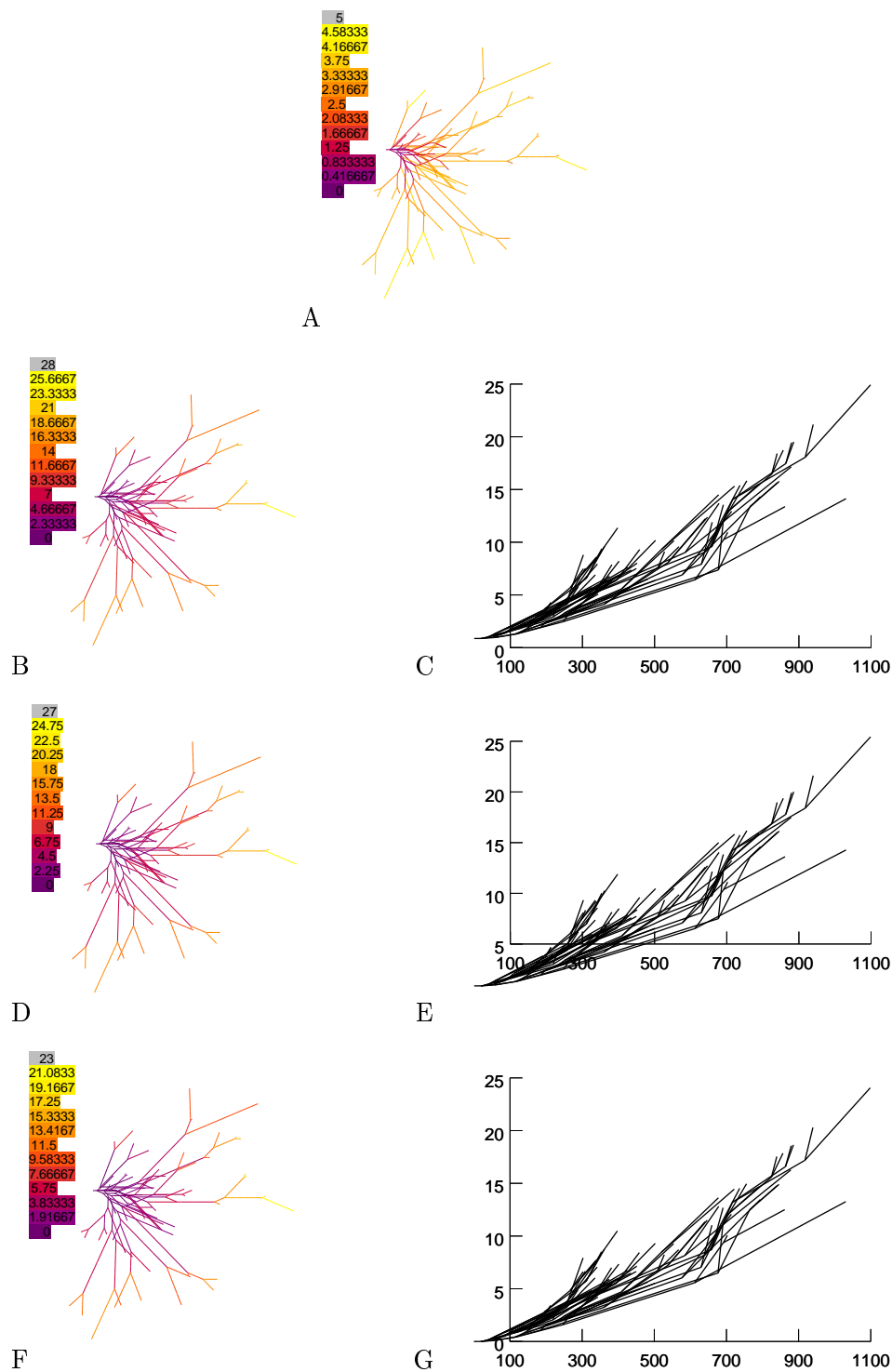


**Bild C.54:** Verzögerung 74 131 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)

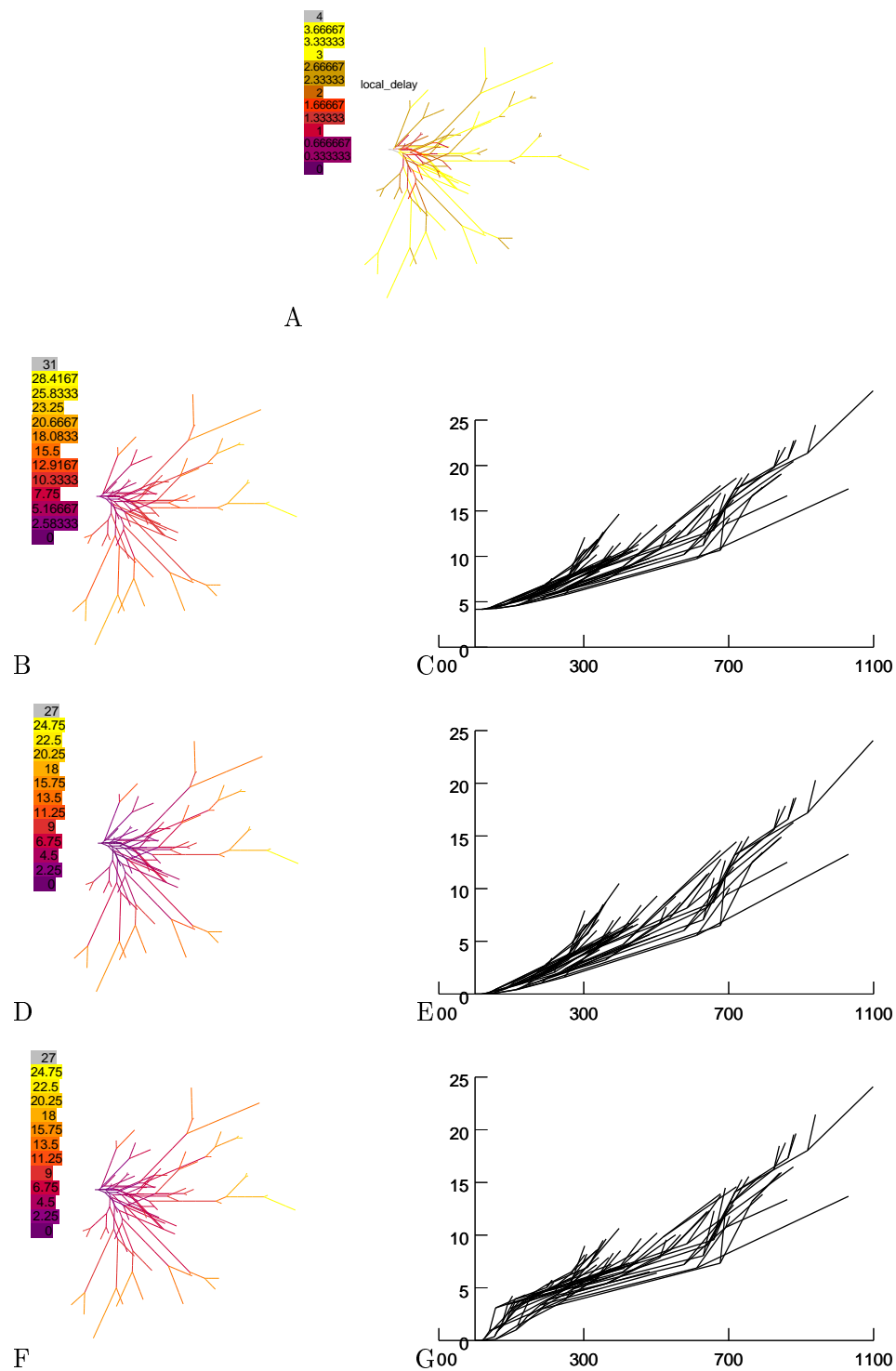


**Bild C.55:** Verzögerung 74 131 u A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)

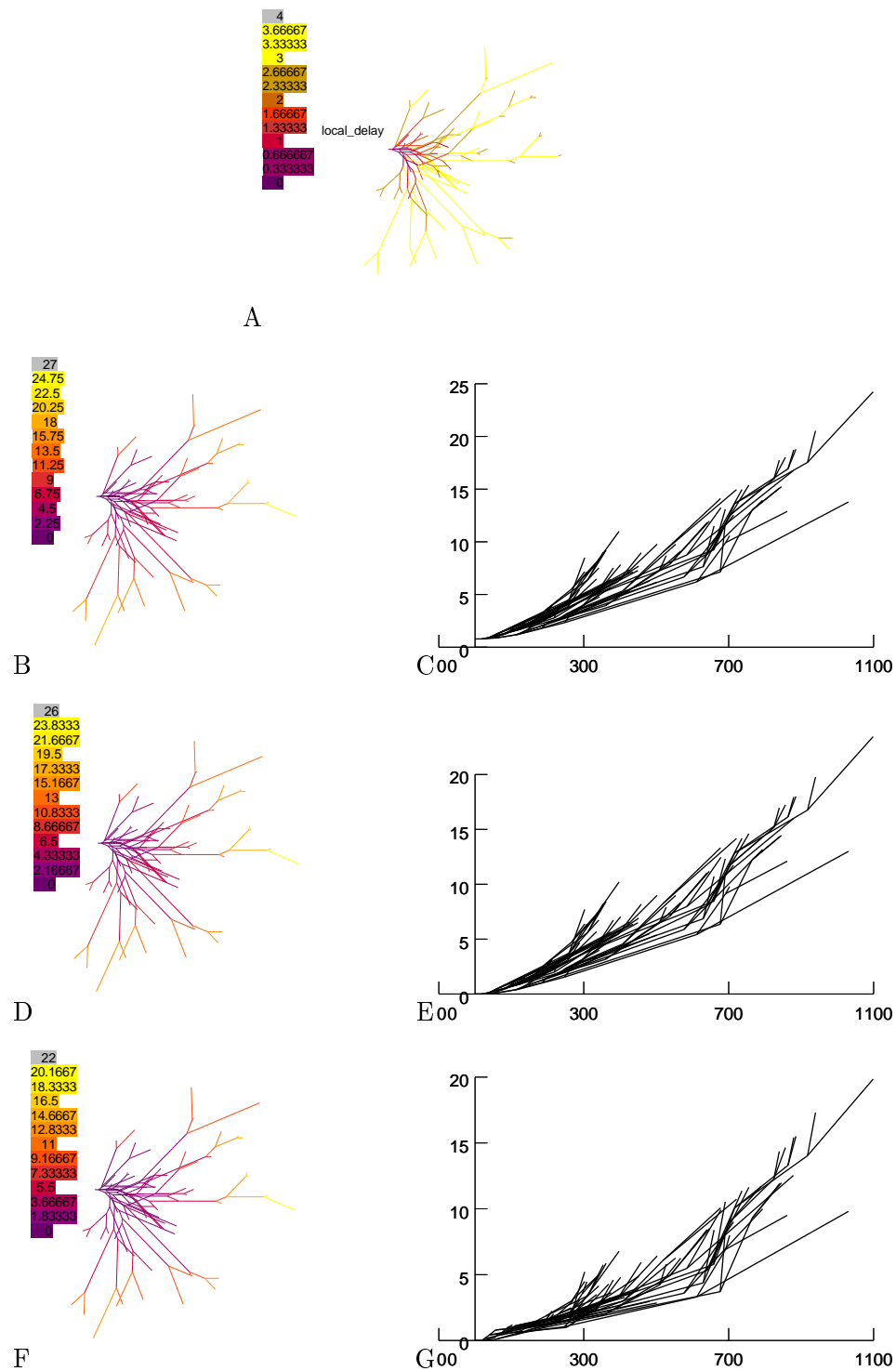




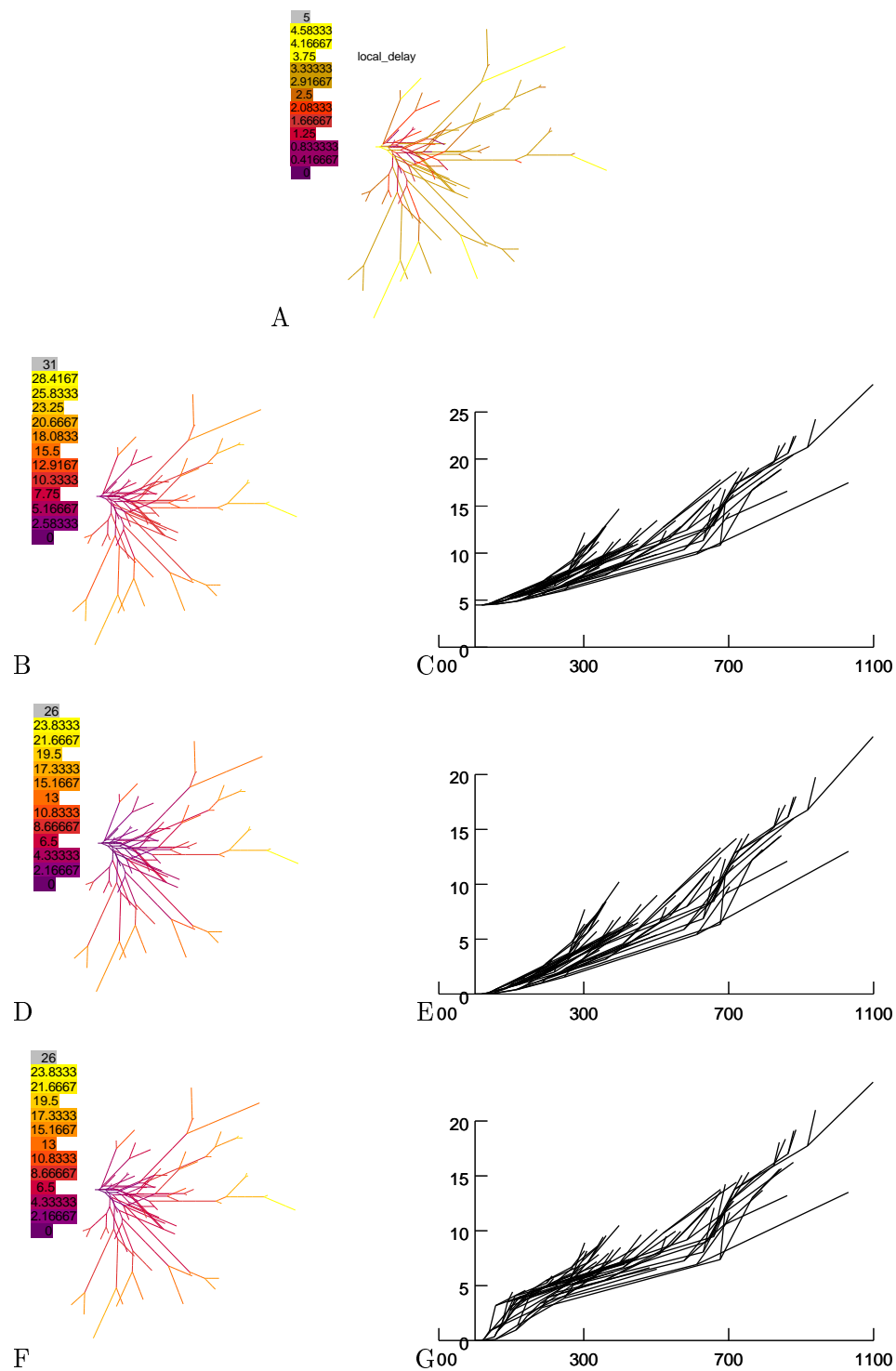
**Bild C.56:** Verzögerung 74 105 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



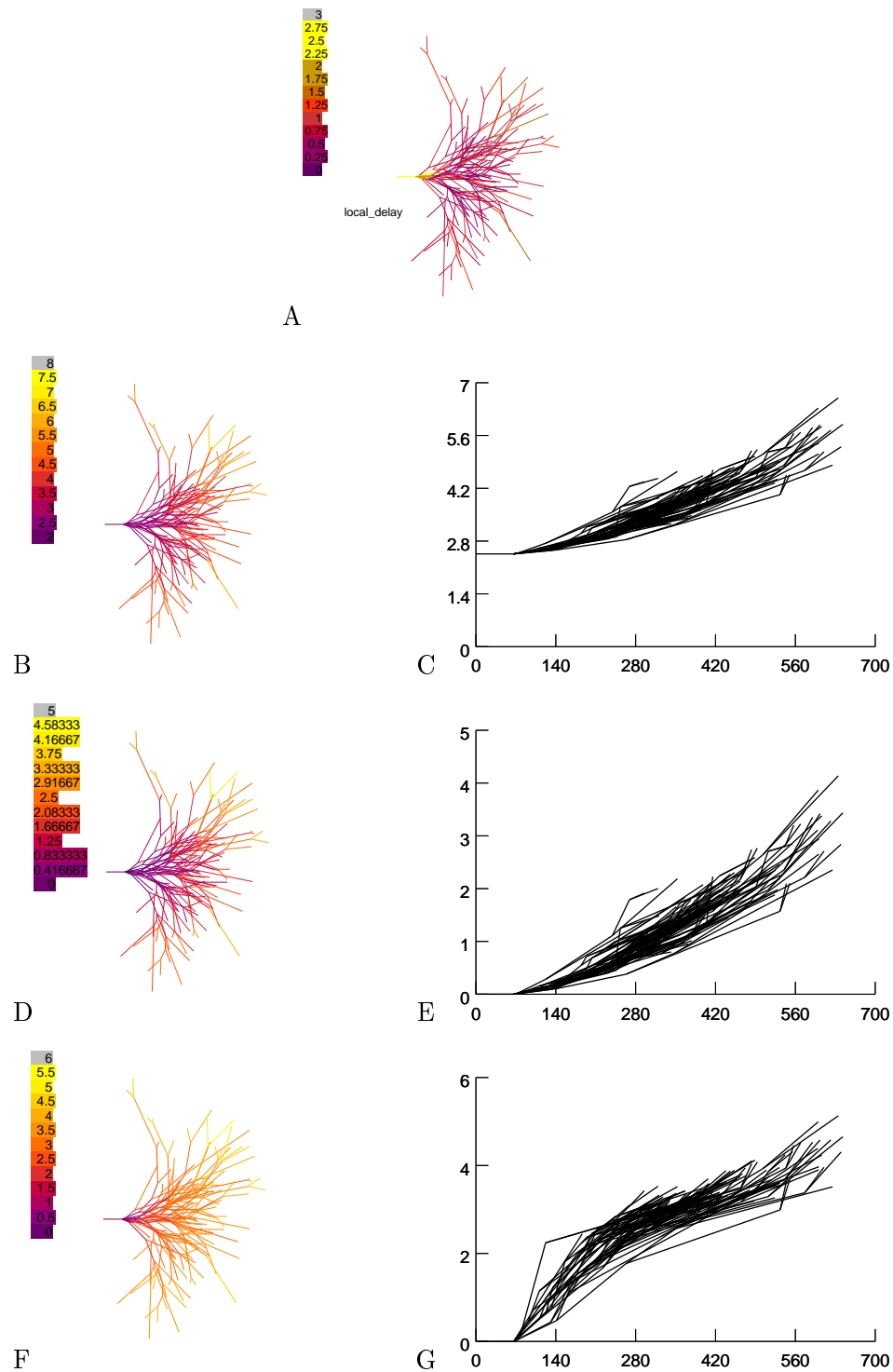
**Bild C.57:** Verzögerung 74 105 u A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



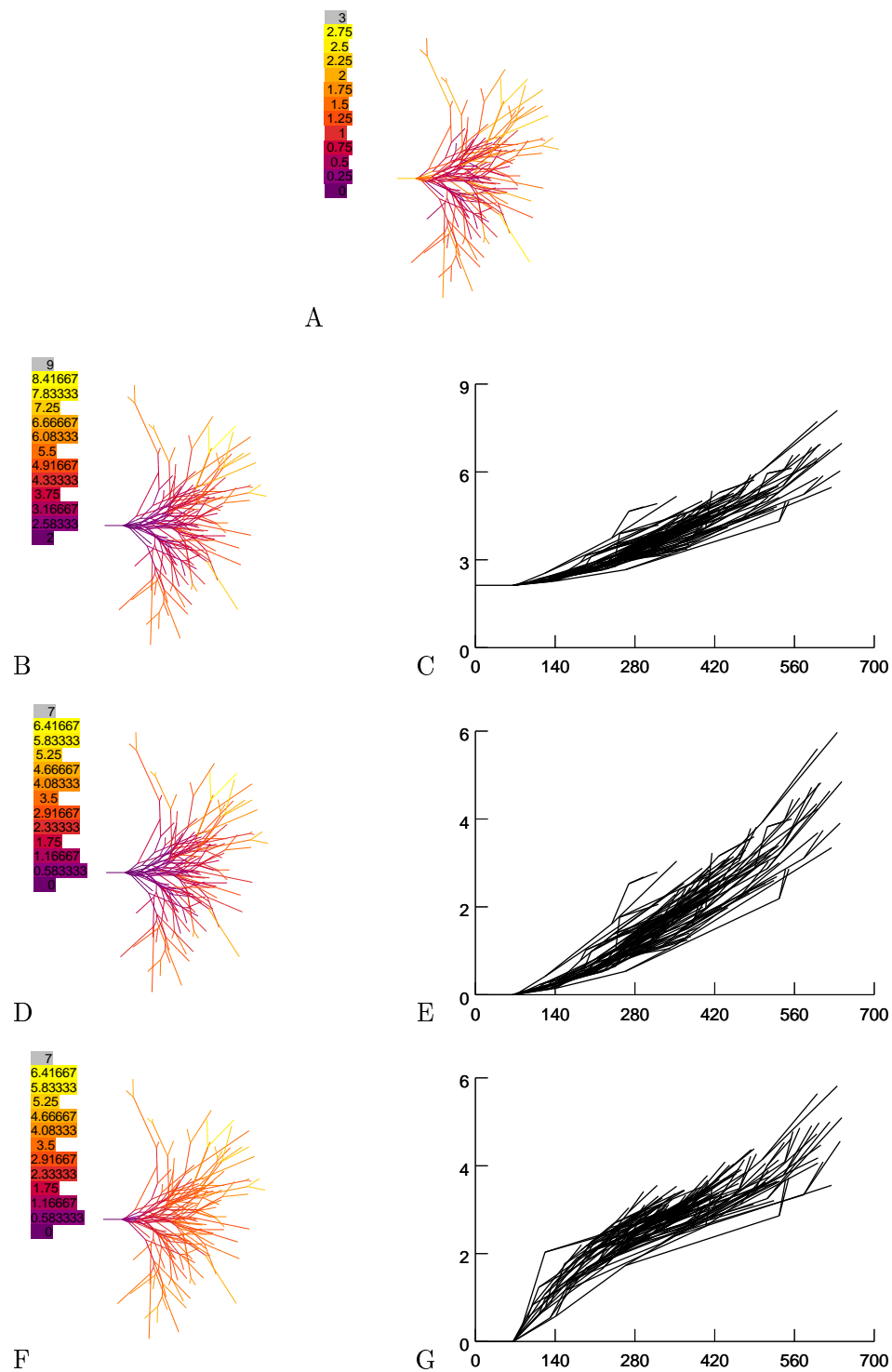
**Bild C.58:** Verzögerung 74 087 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



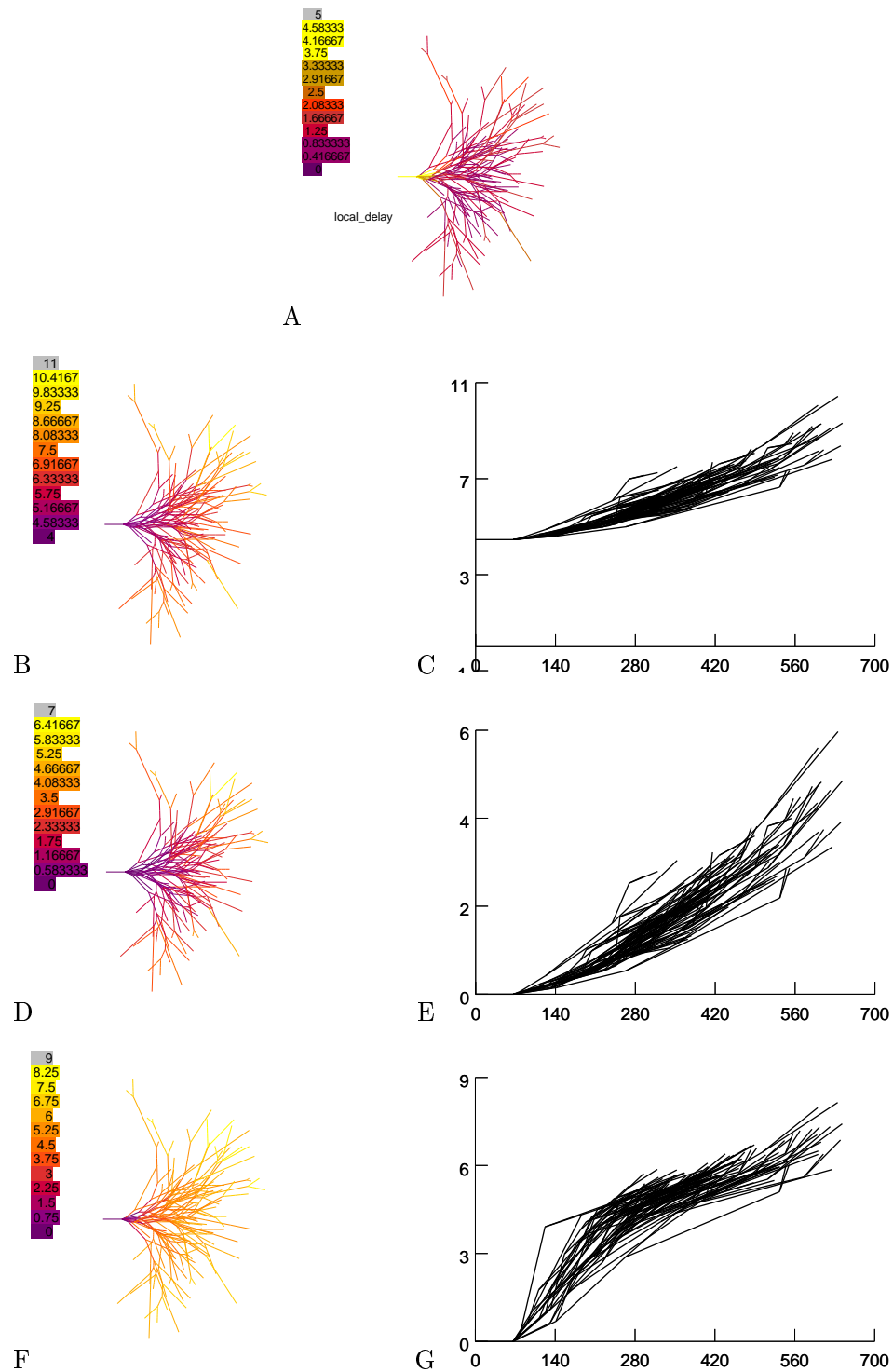
**Bild C.59:** Verzögerung 74 087 u A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



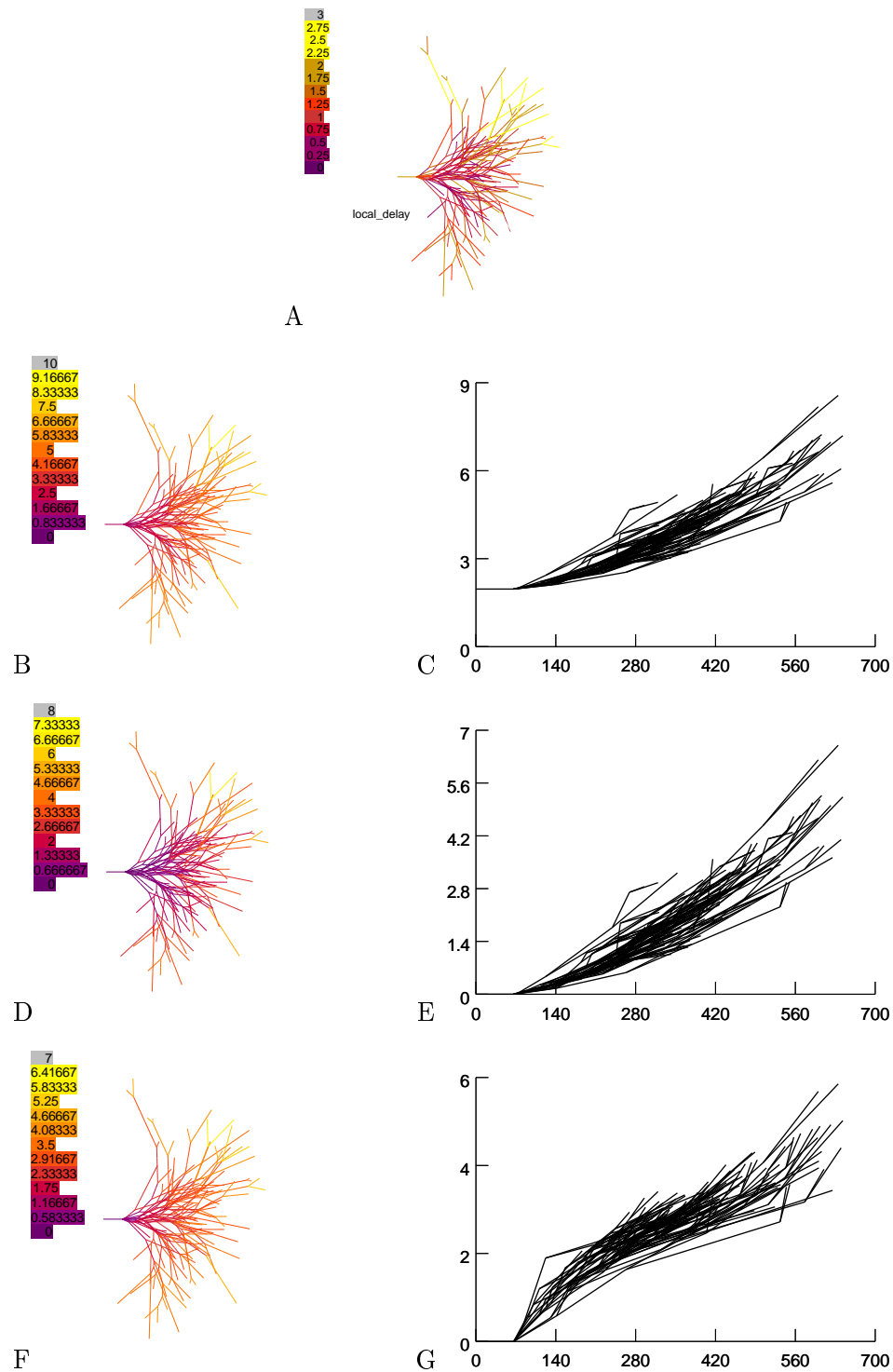
**Bild C.60:** Verzögerung af 161 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



**Bild C.61:** Verzögerung af 124 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)

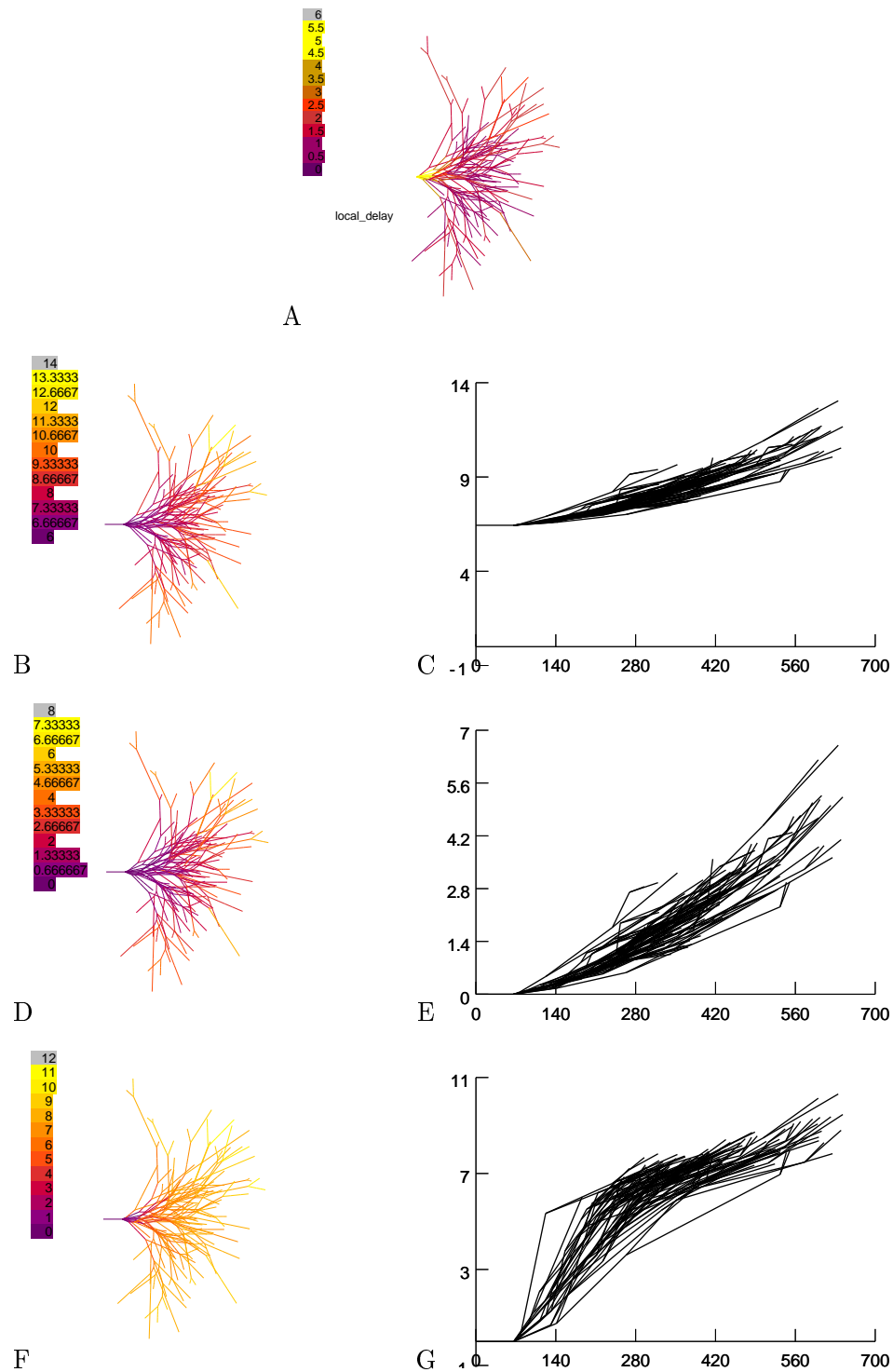


**Bild C.62:** Verzögerung af 124 u A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)

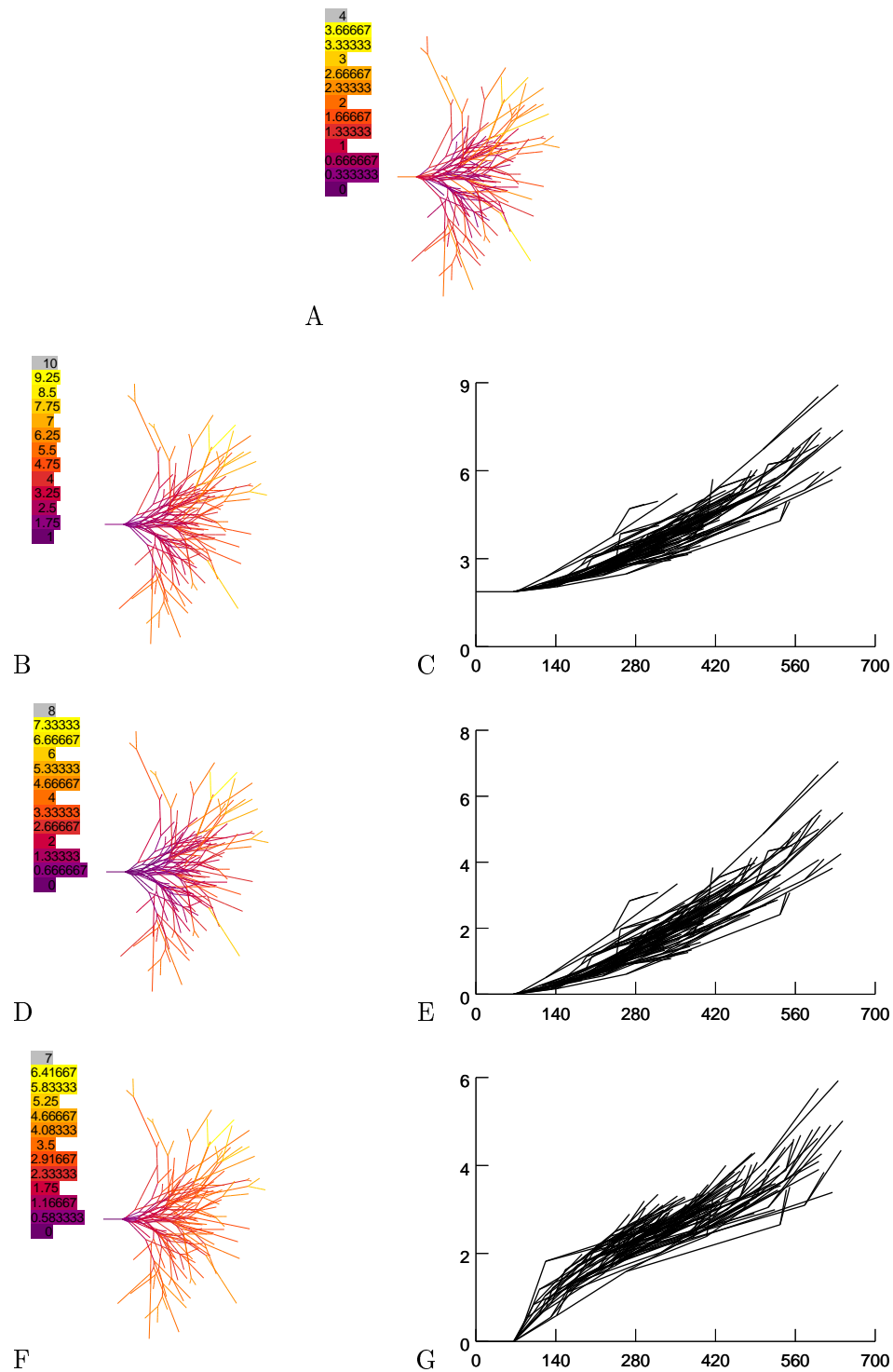


**Bild C.63:** Verzögerung af 102 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)

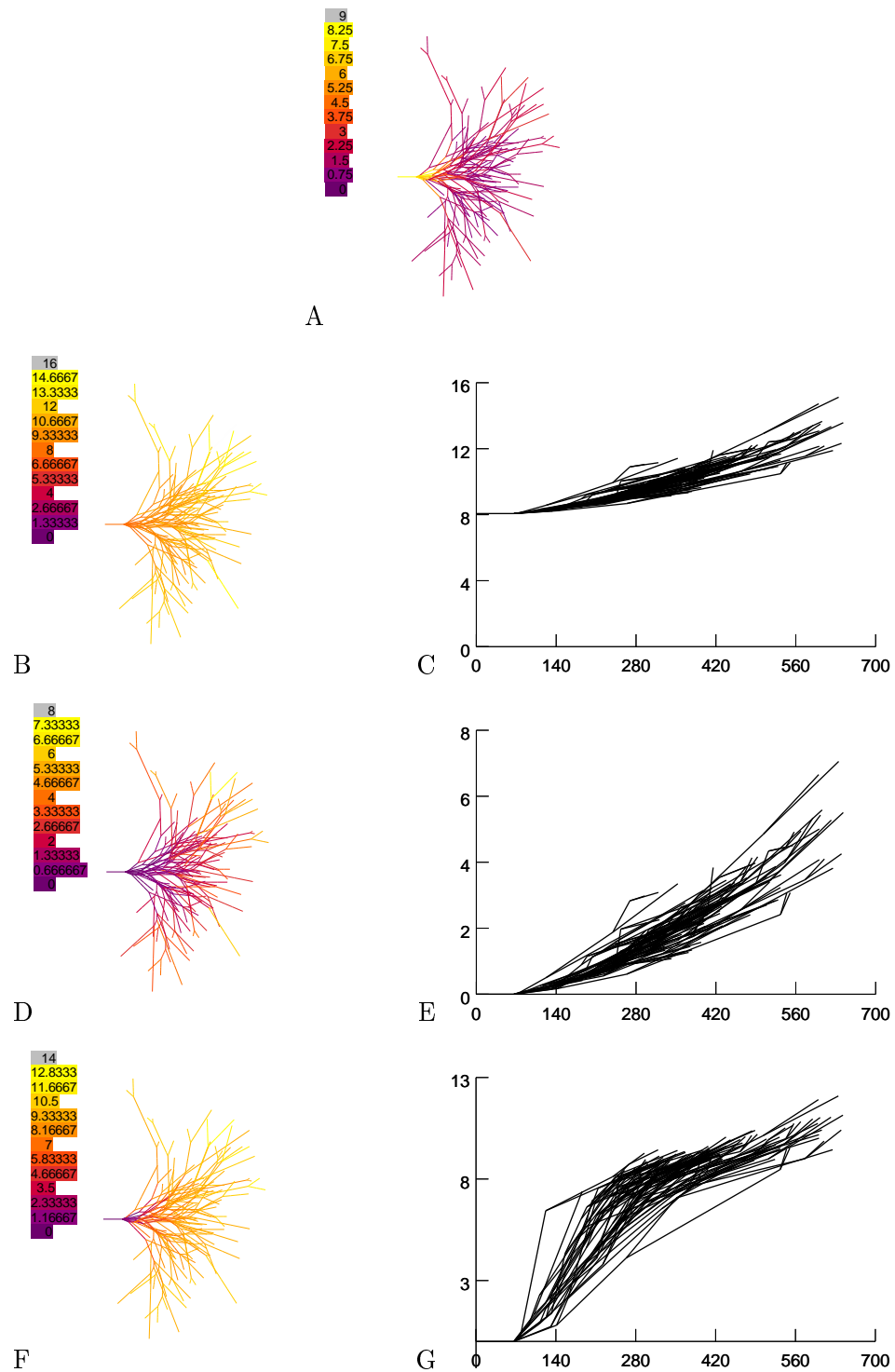




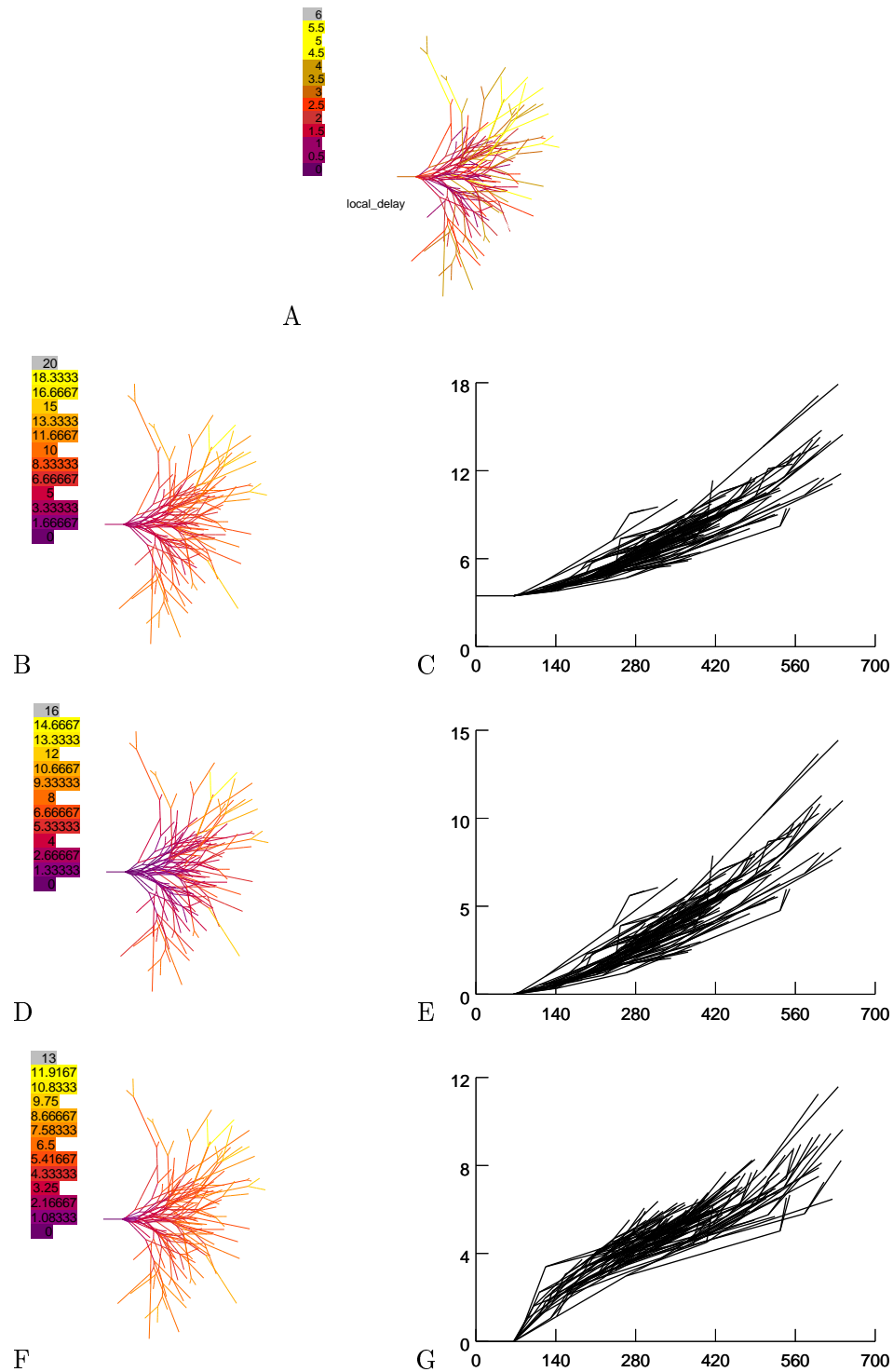
**Bild C.64:** Verzögerung af 102 u A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



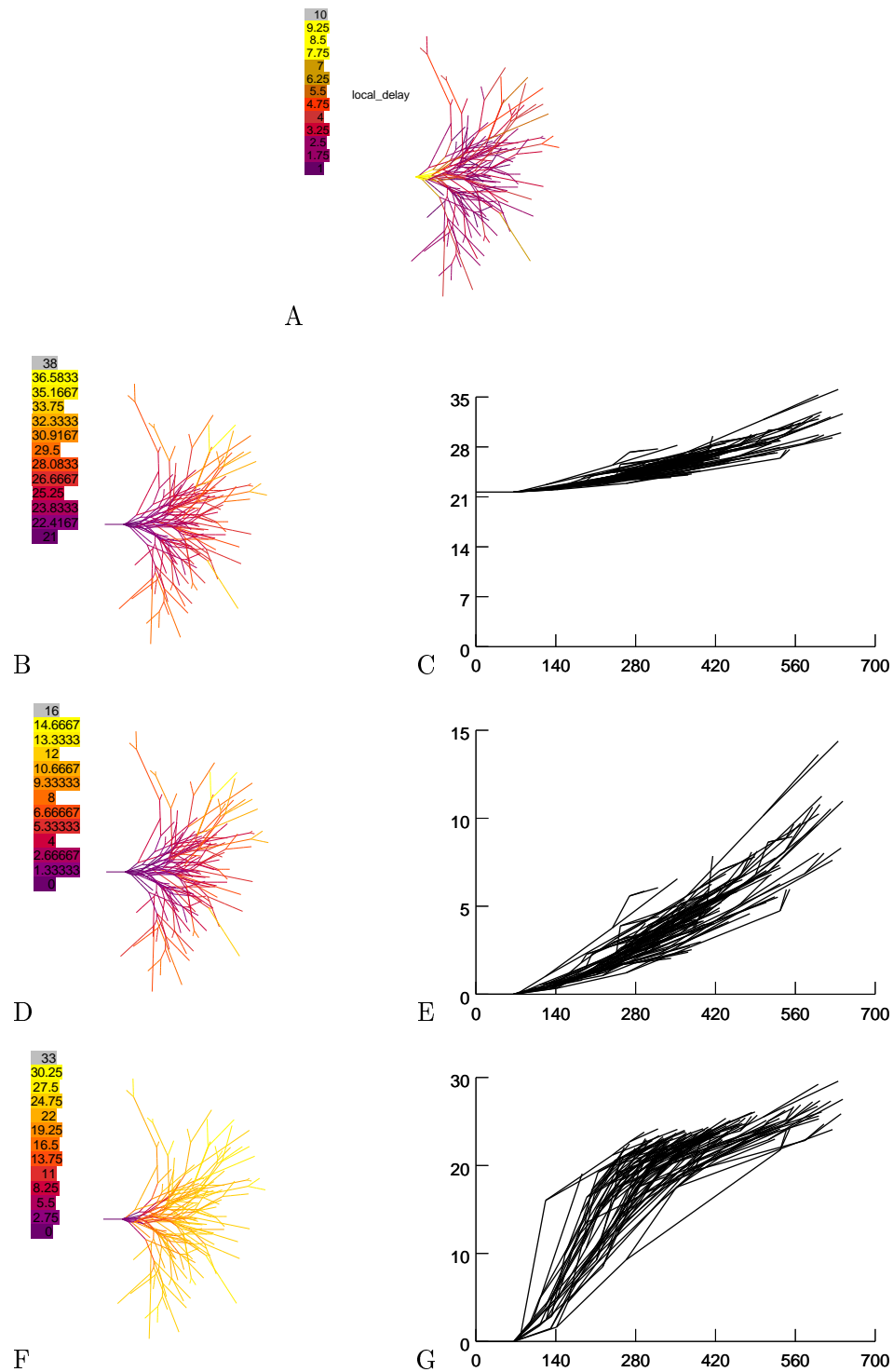
**Bild C.65:** Verzögerung af 092 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



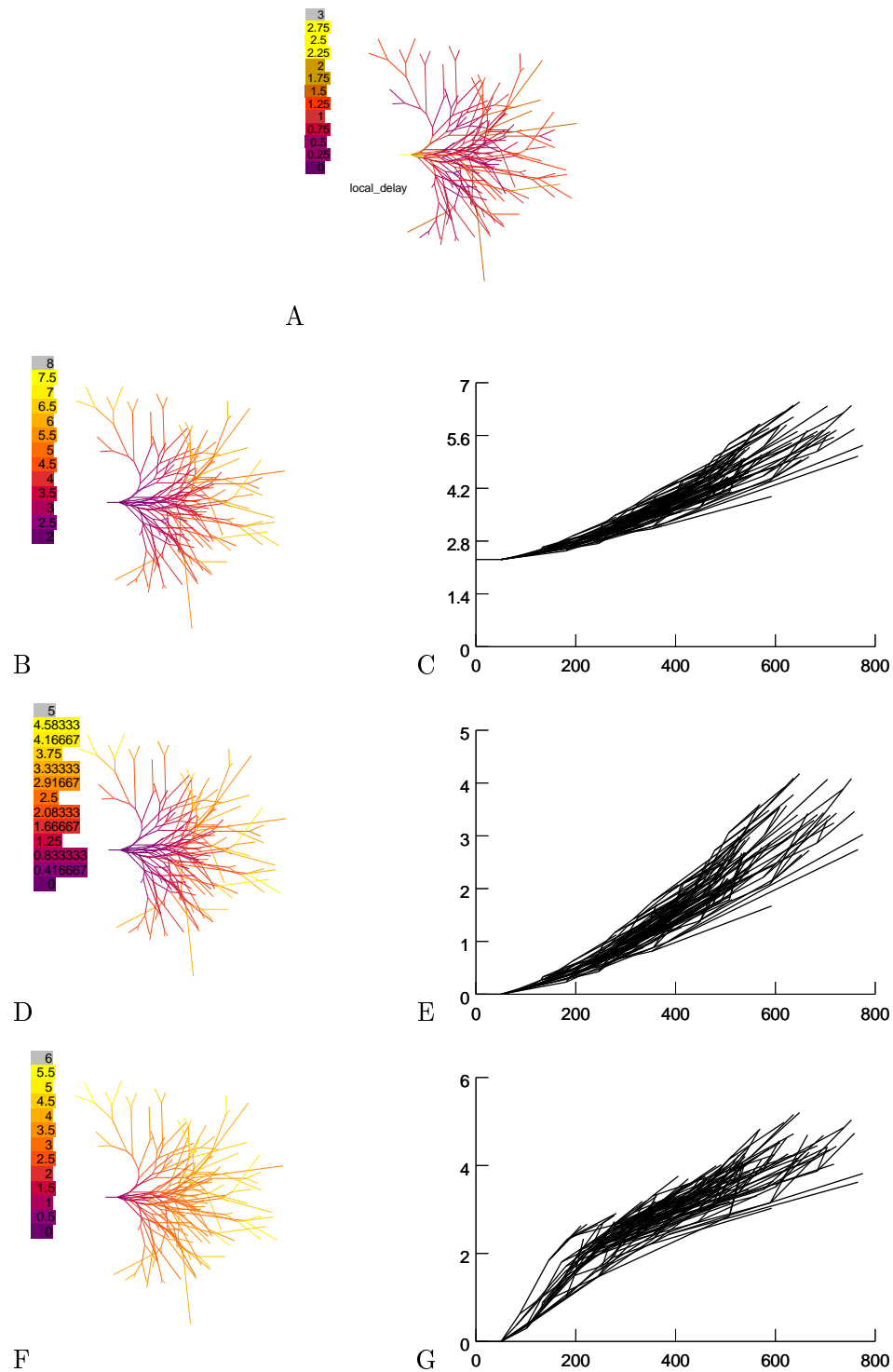
**Bild C.66:** Verzögerung af 092 u A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



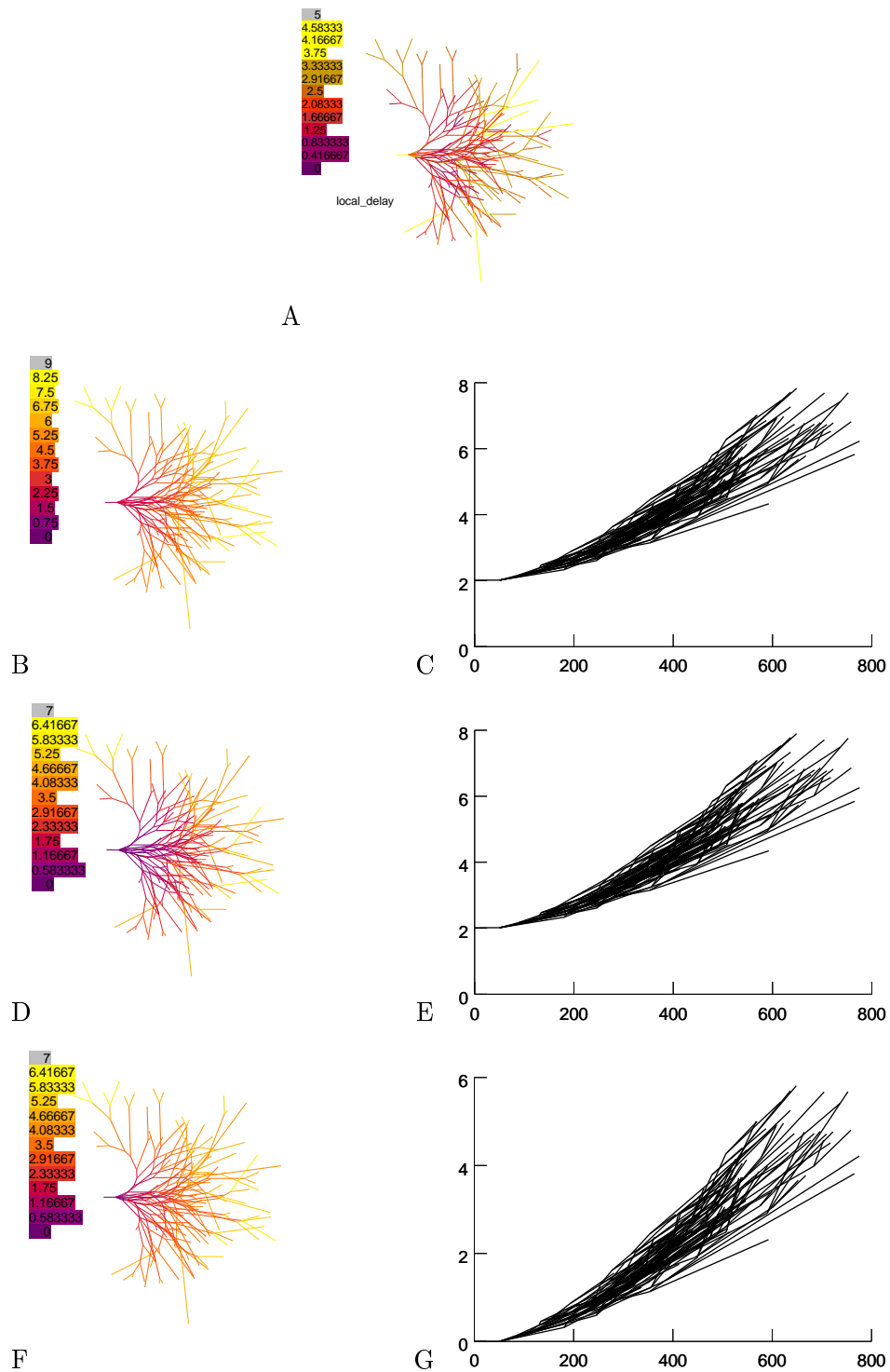
**Bild C.67:** Verzögerung af 157 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



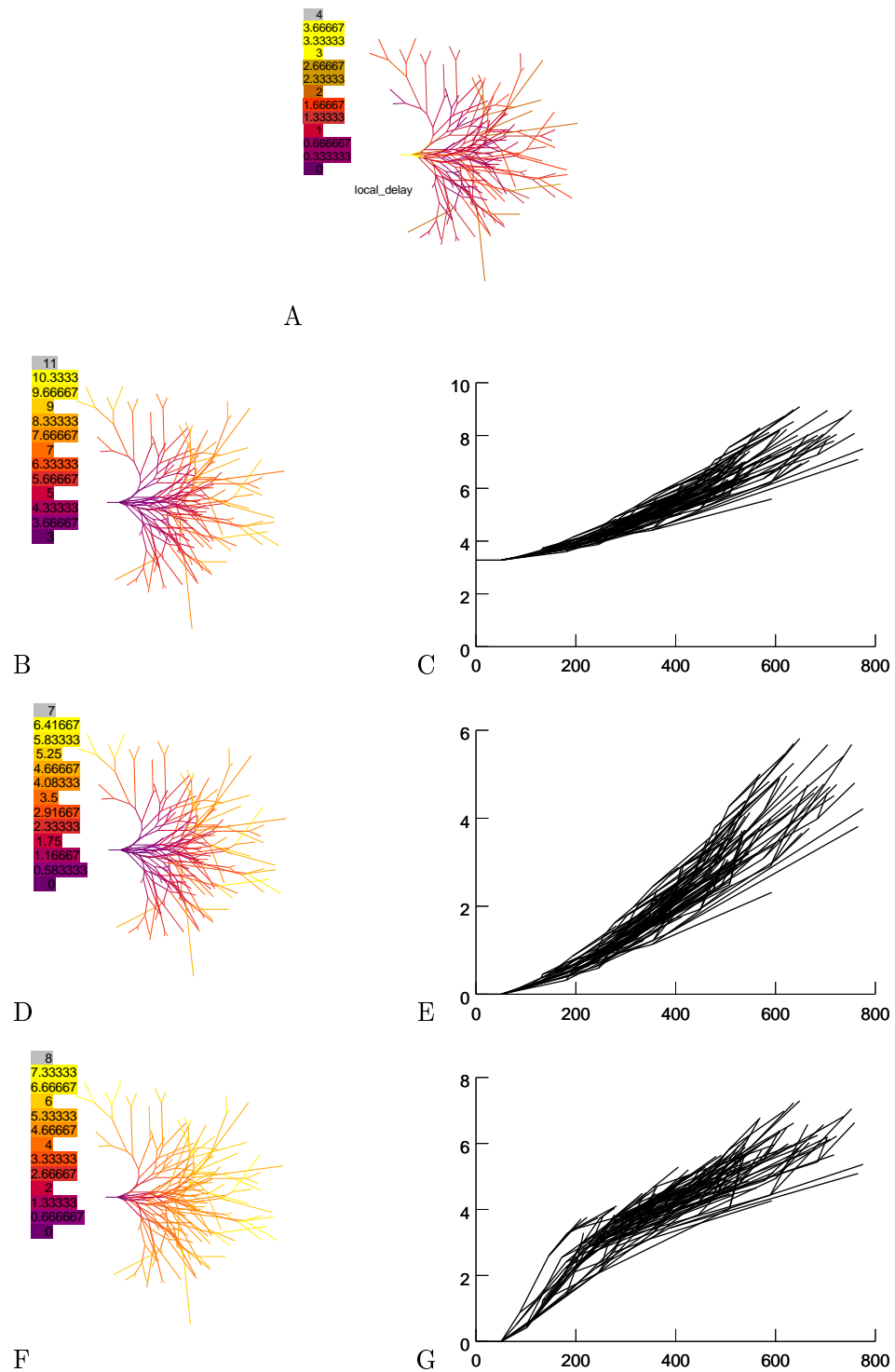
**Bild C.68:** Verzögerung af 157 u A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



**Bild C.69:** Verzögerung pb1 170 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)

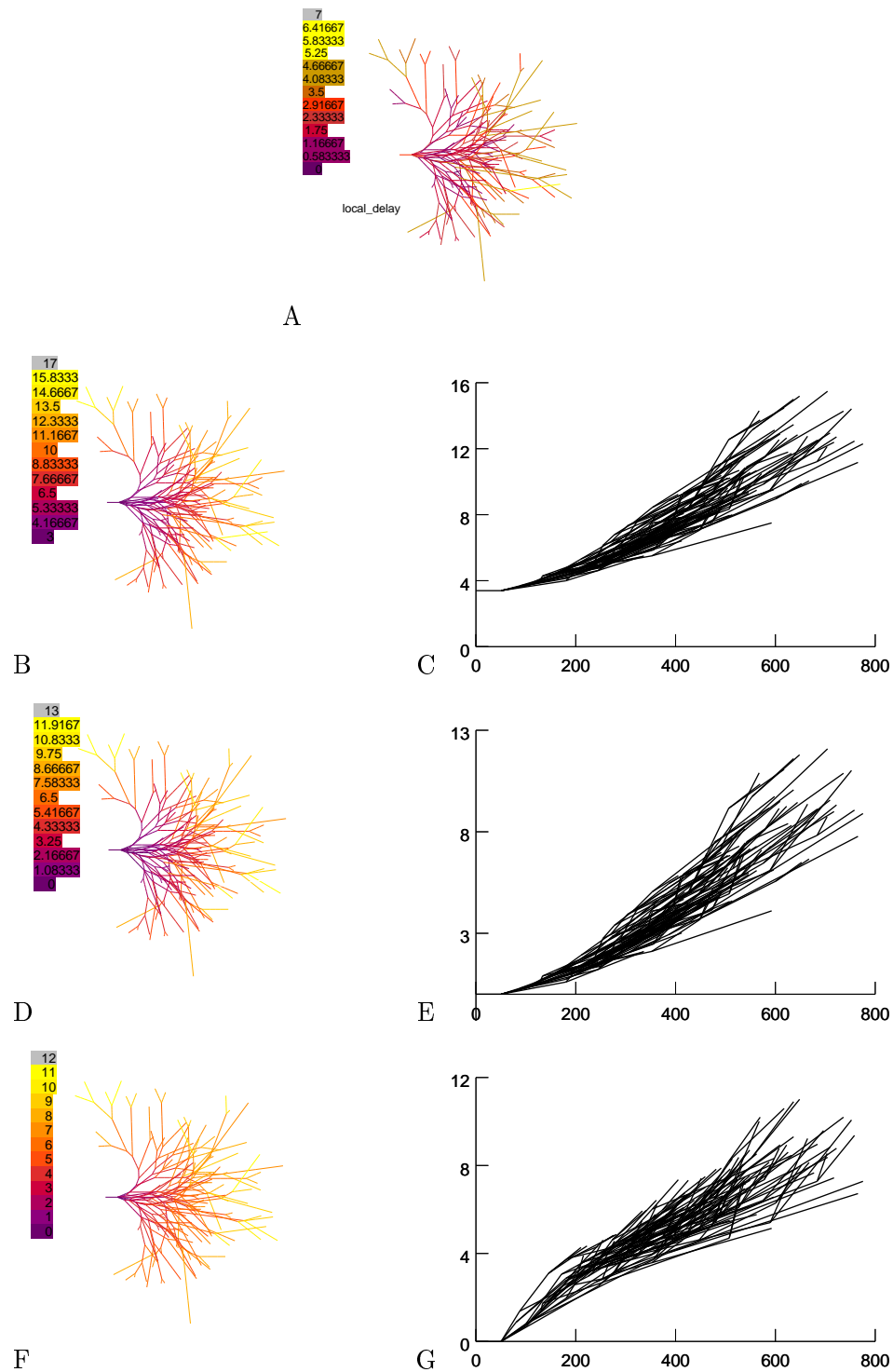


**Bild C.70:** Verzögerung pb1 146 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)

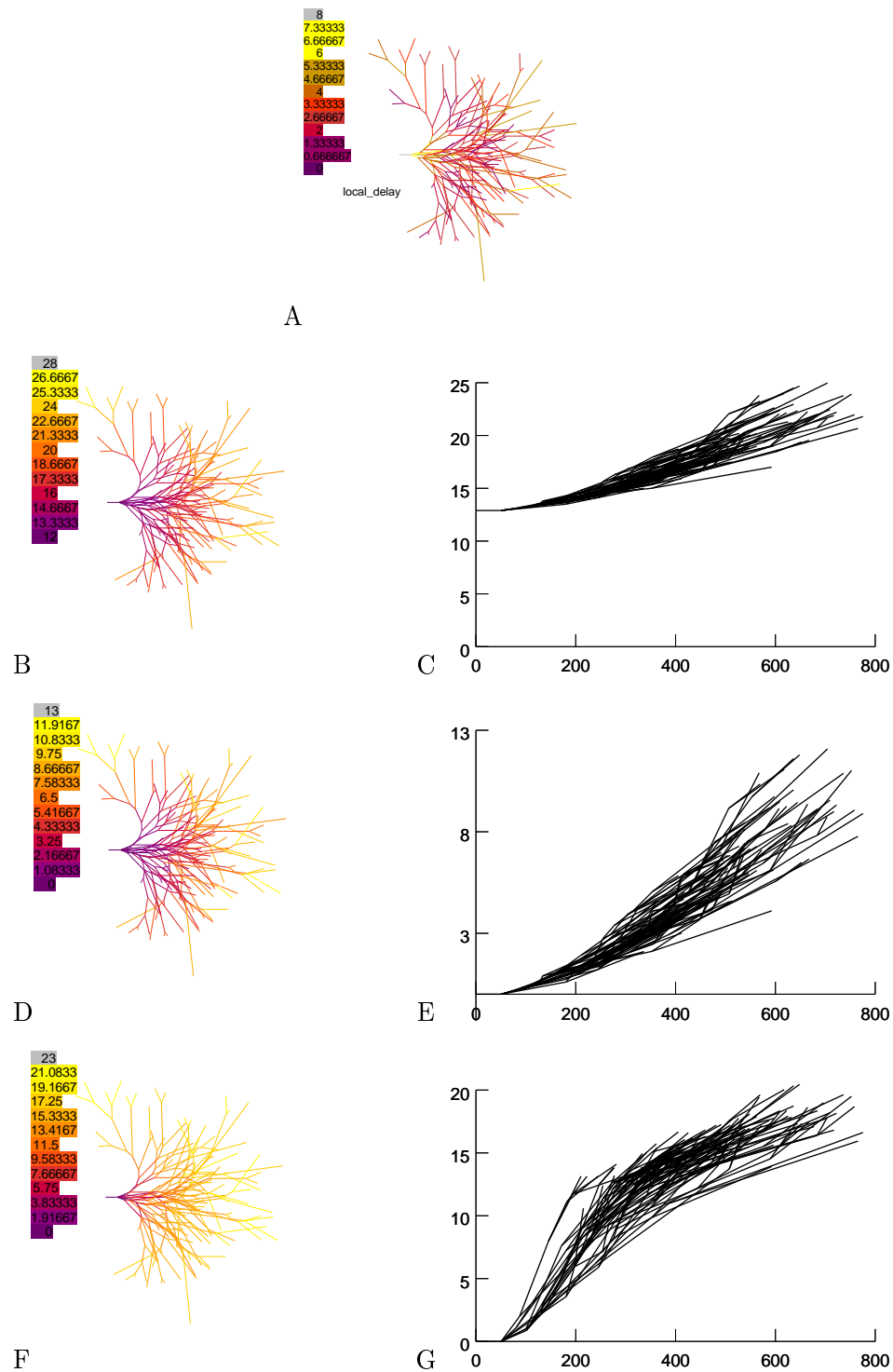


**Bild C.71:** Verzögerung pb1 146 u A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)

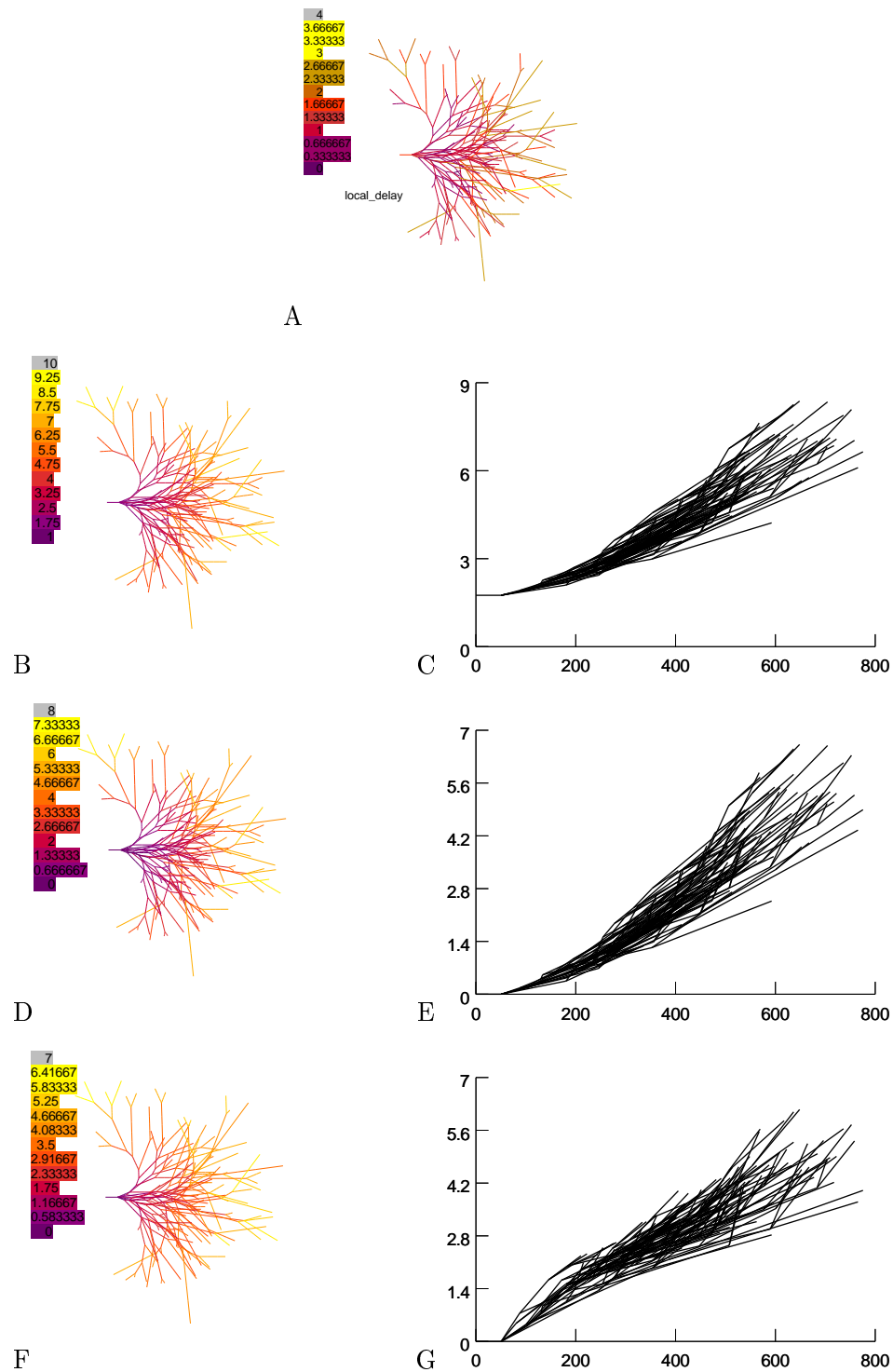




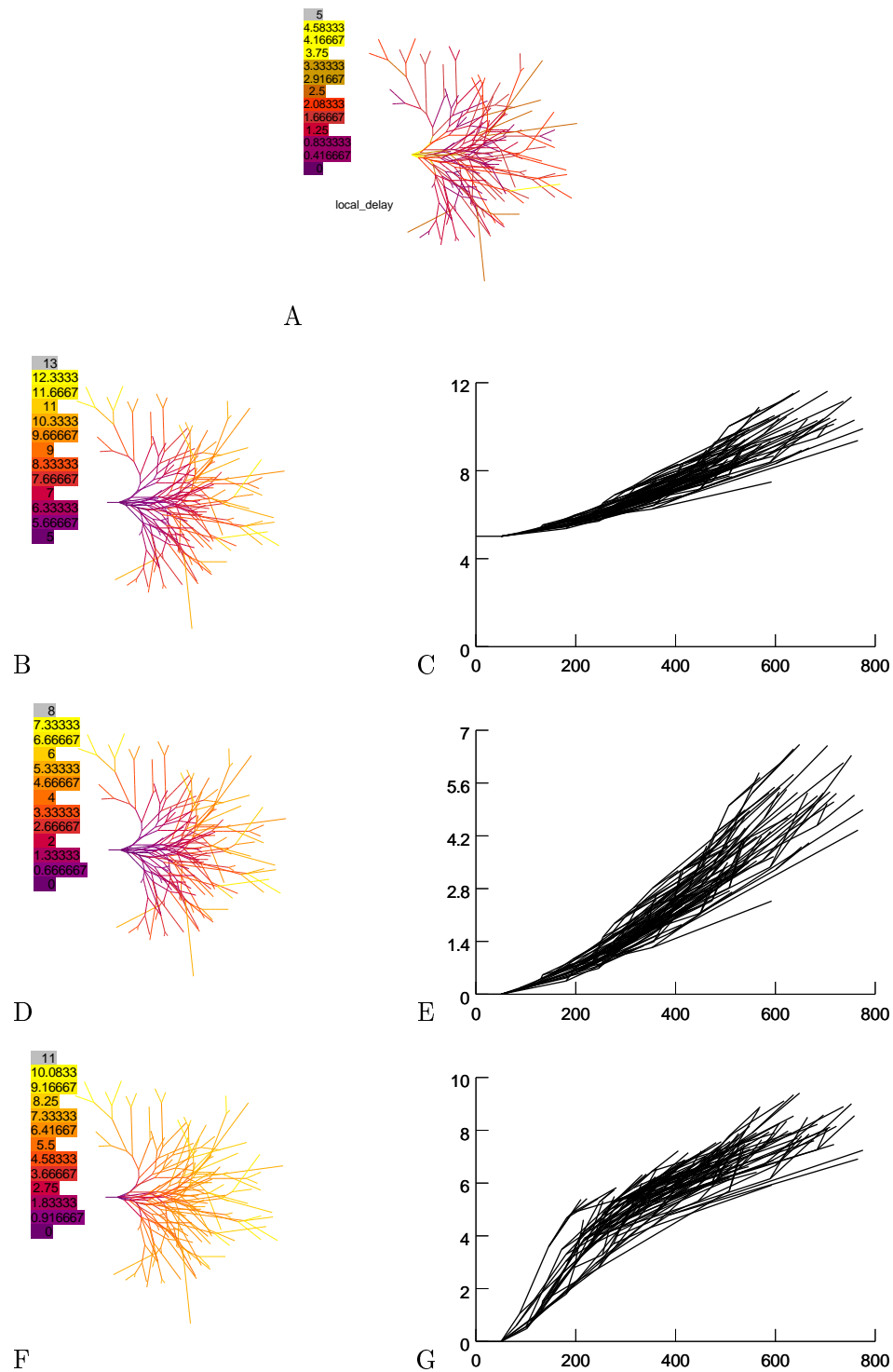
**Bild C.72:** Verzögerung pb1 174 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



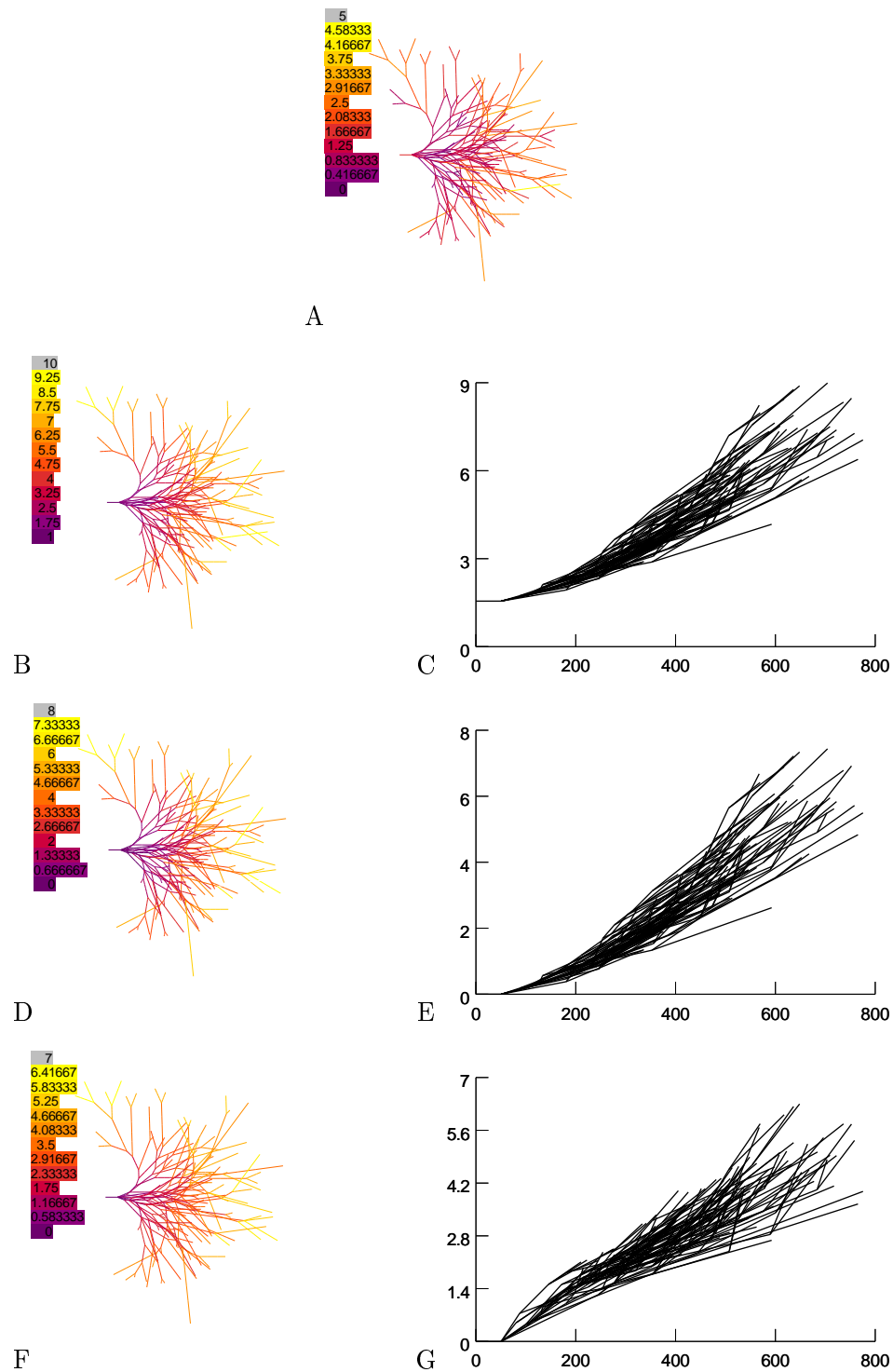
**Bild C.73:** Verzögerung pb1 174 u A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



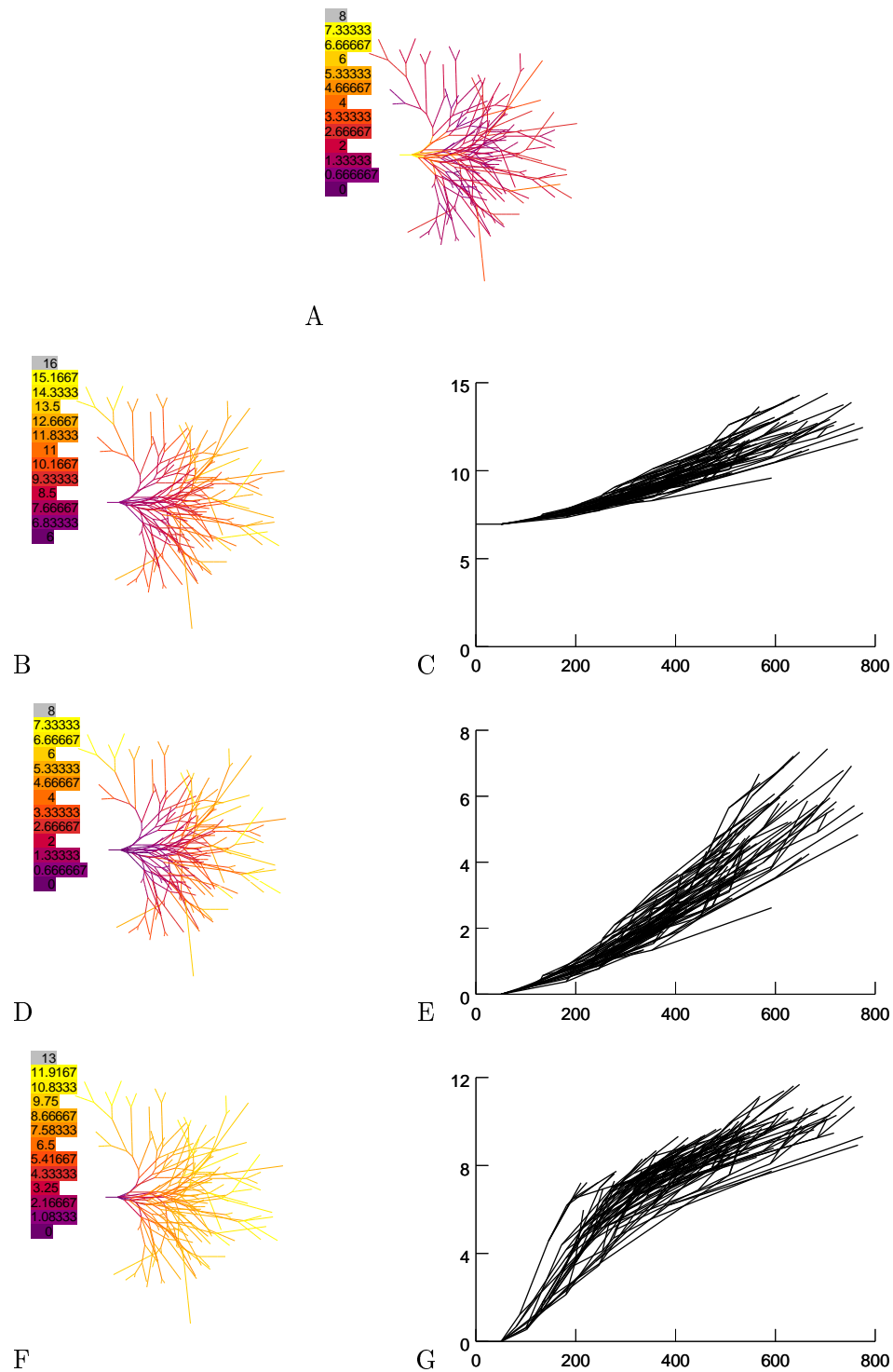
**Bild C.74:** Verzögerung pb1 107 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



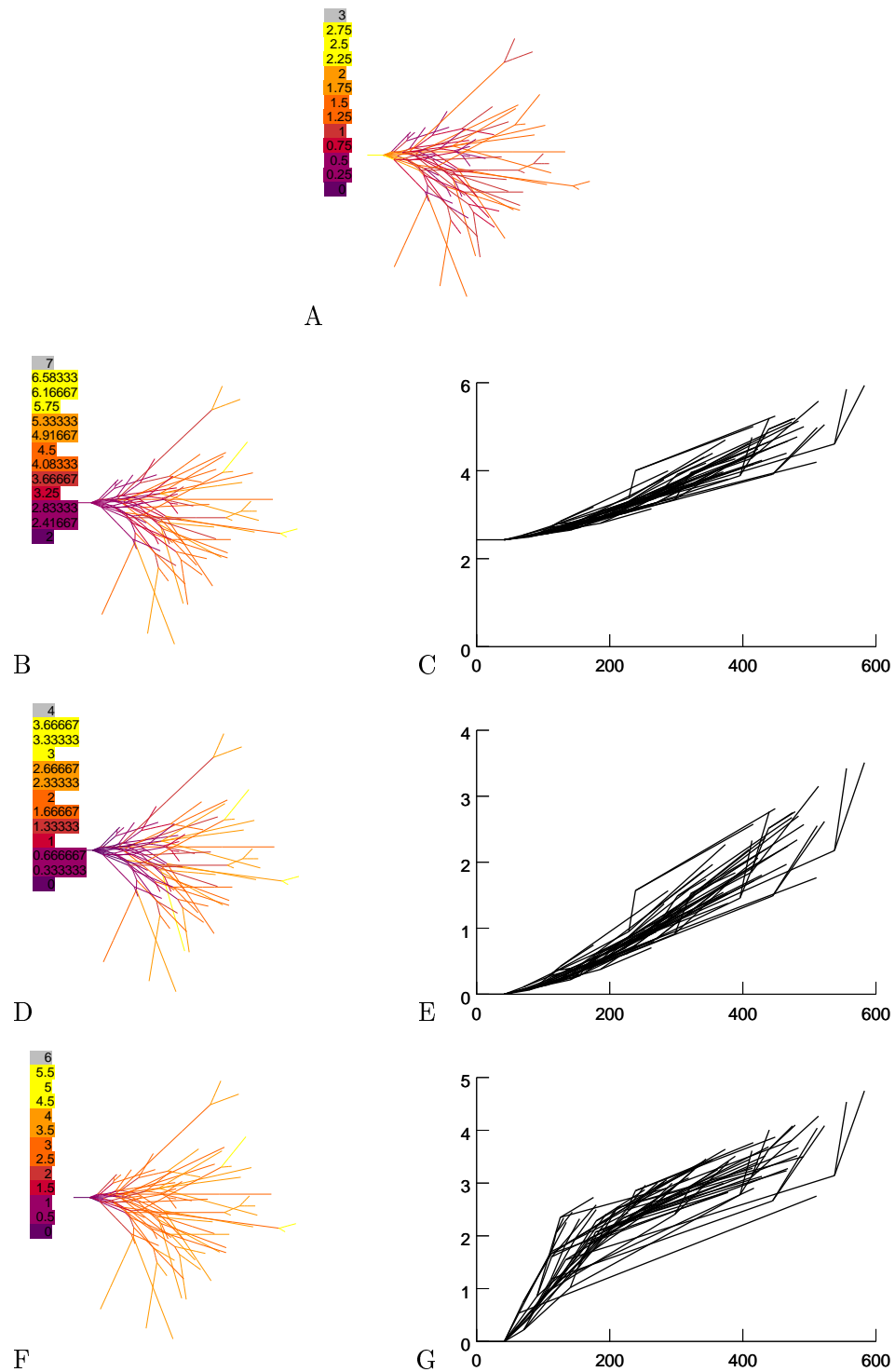
**Bild C.75:** Verzögerung pb1 107 u A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



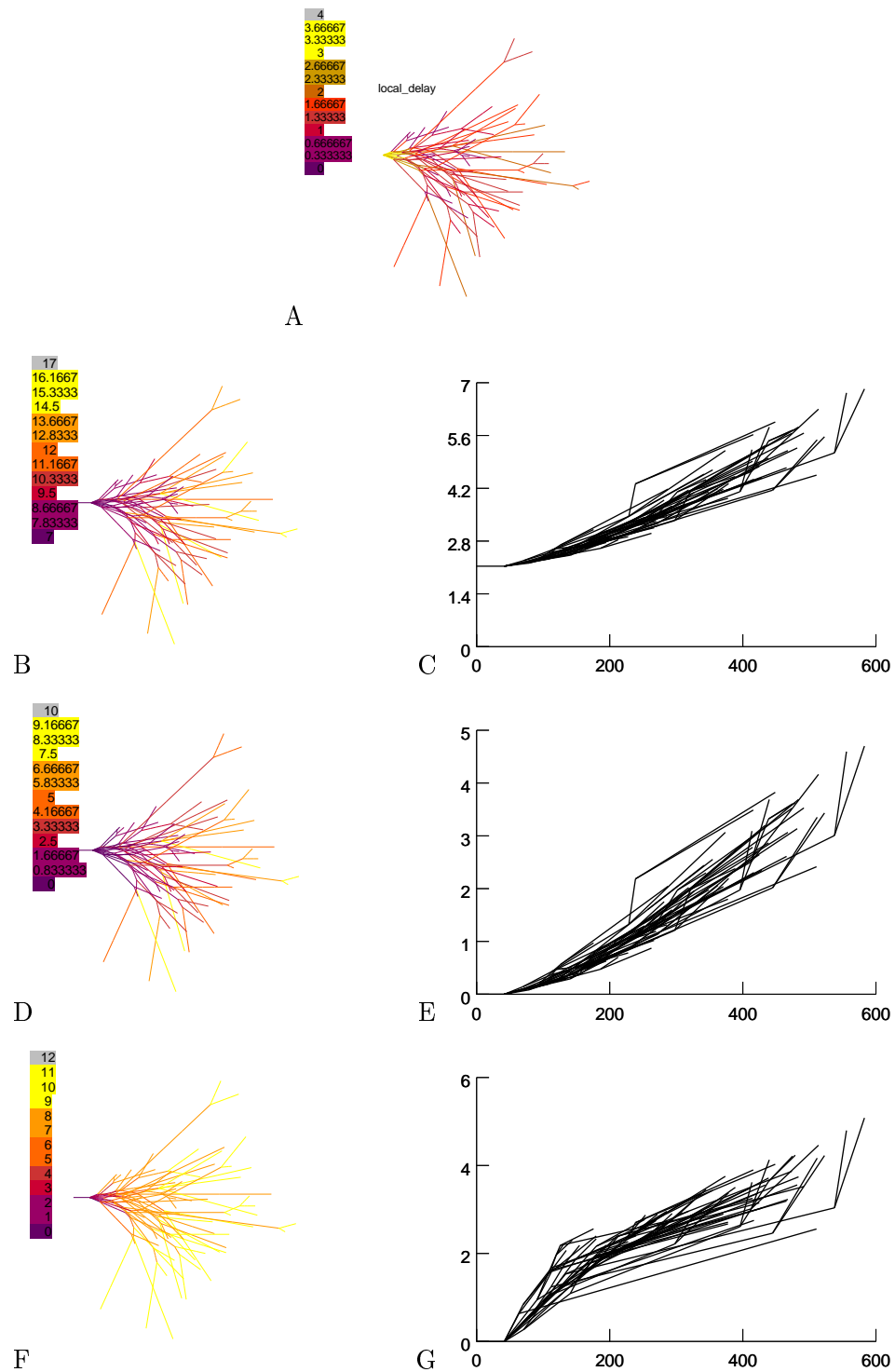
**Bild C.76:** Verzögerung pb1 084 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



**Bild C.77:** Verzögerung pb1 084 u A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)

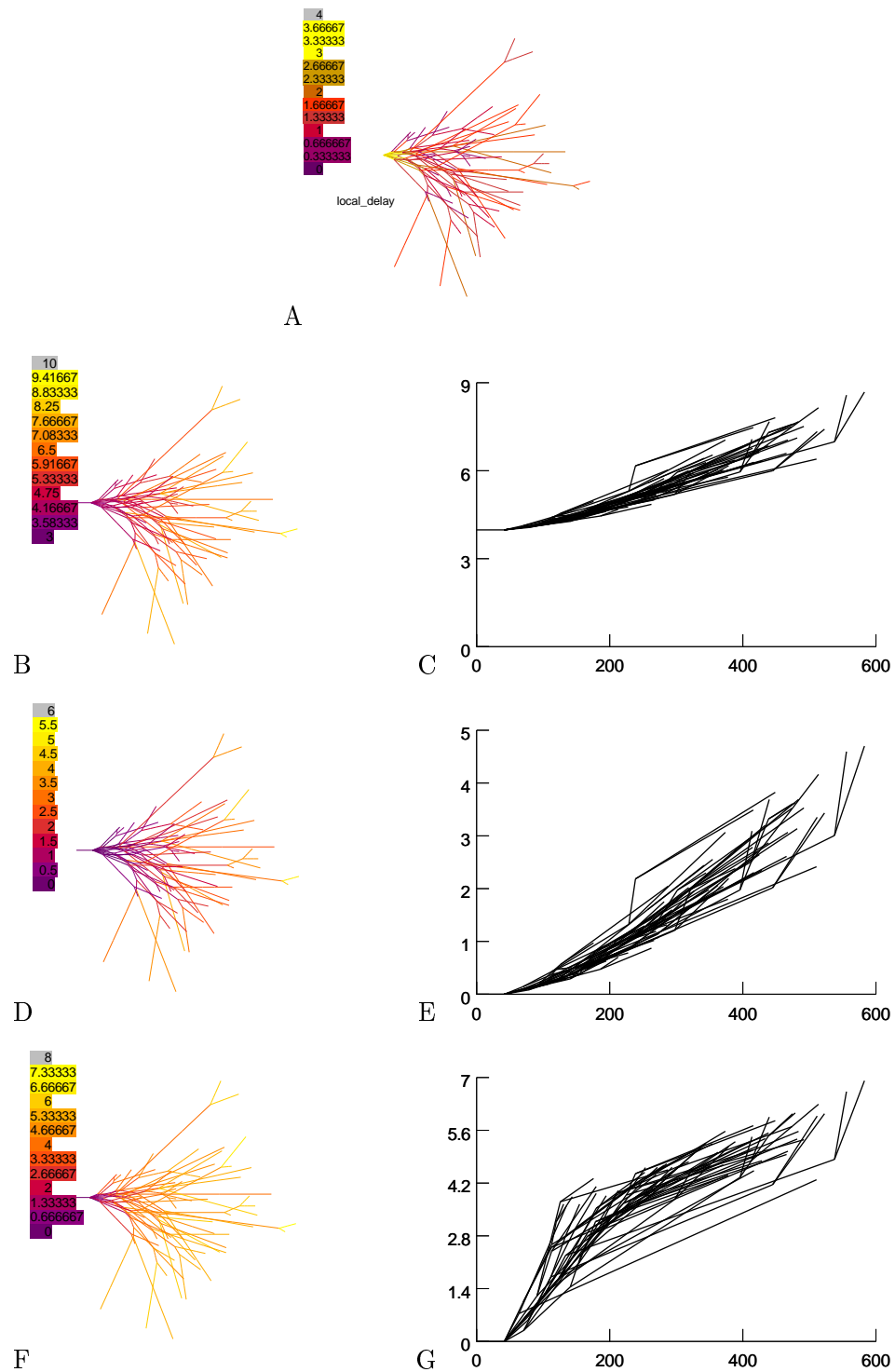


**Bild C.78:** Verzögerung pb2 169 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)

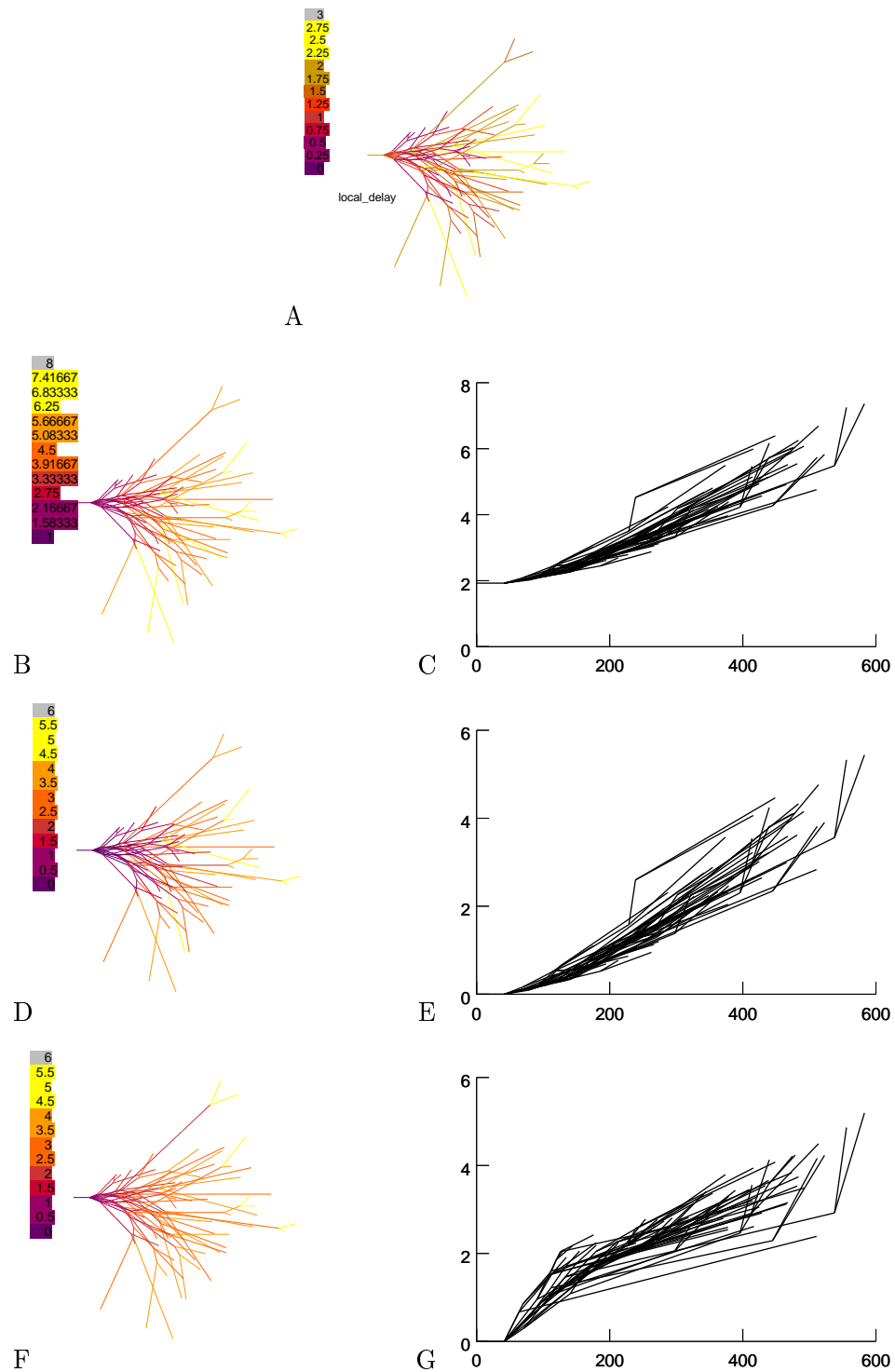


**Bild C.79:** Verzögerung pb2 134 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)

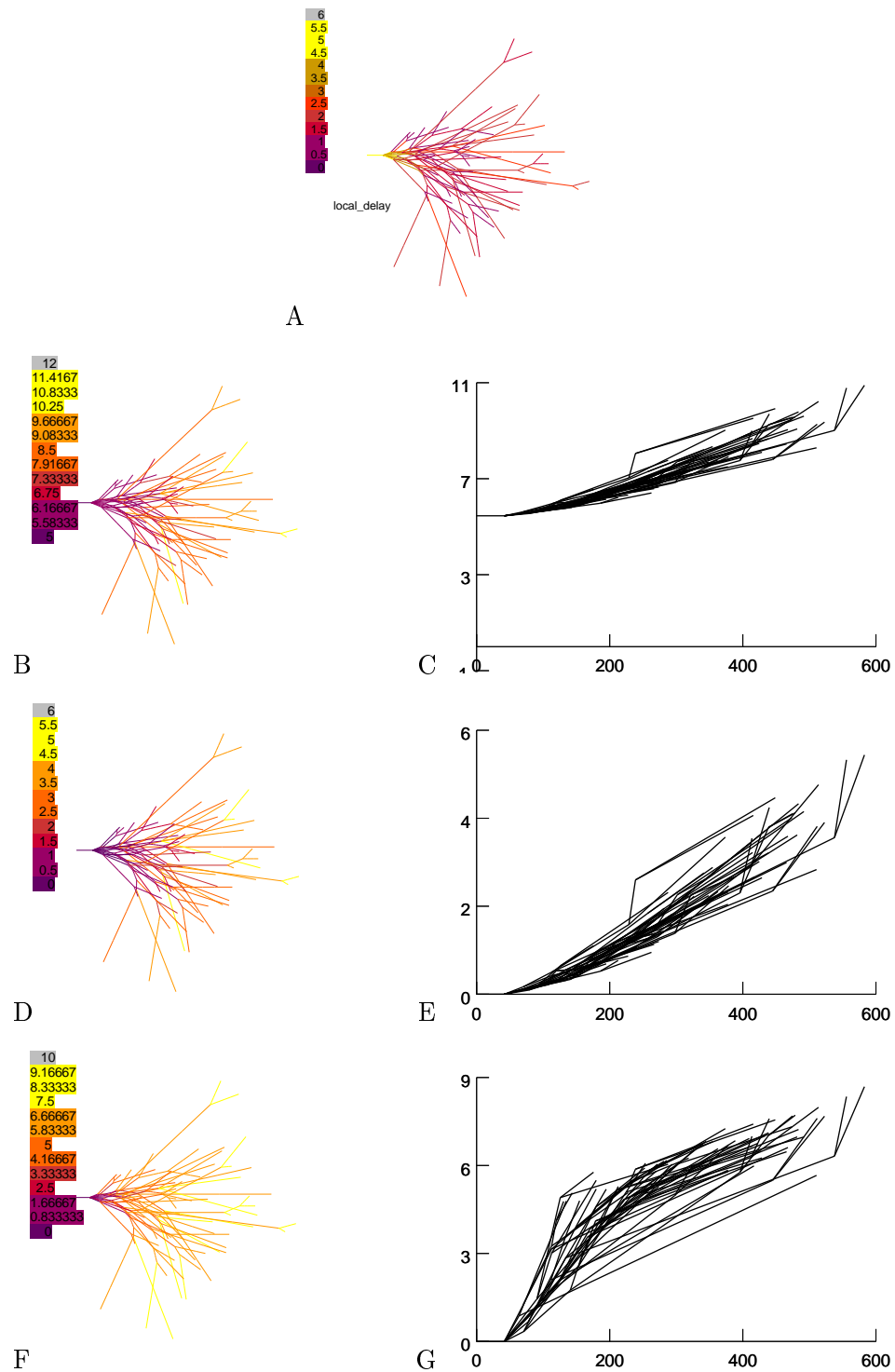




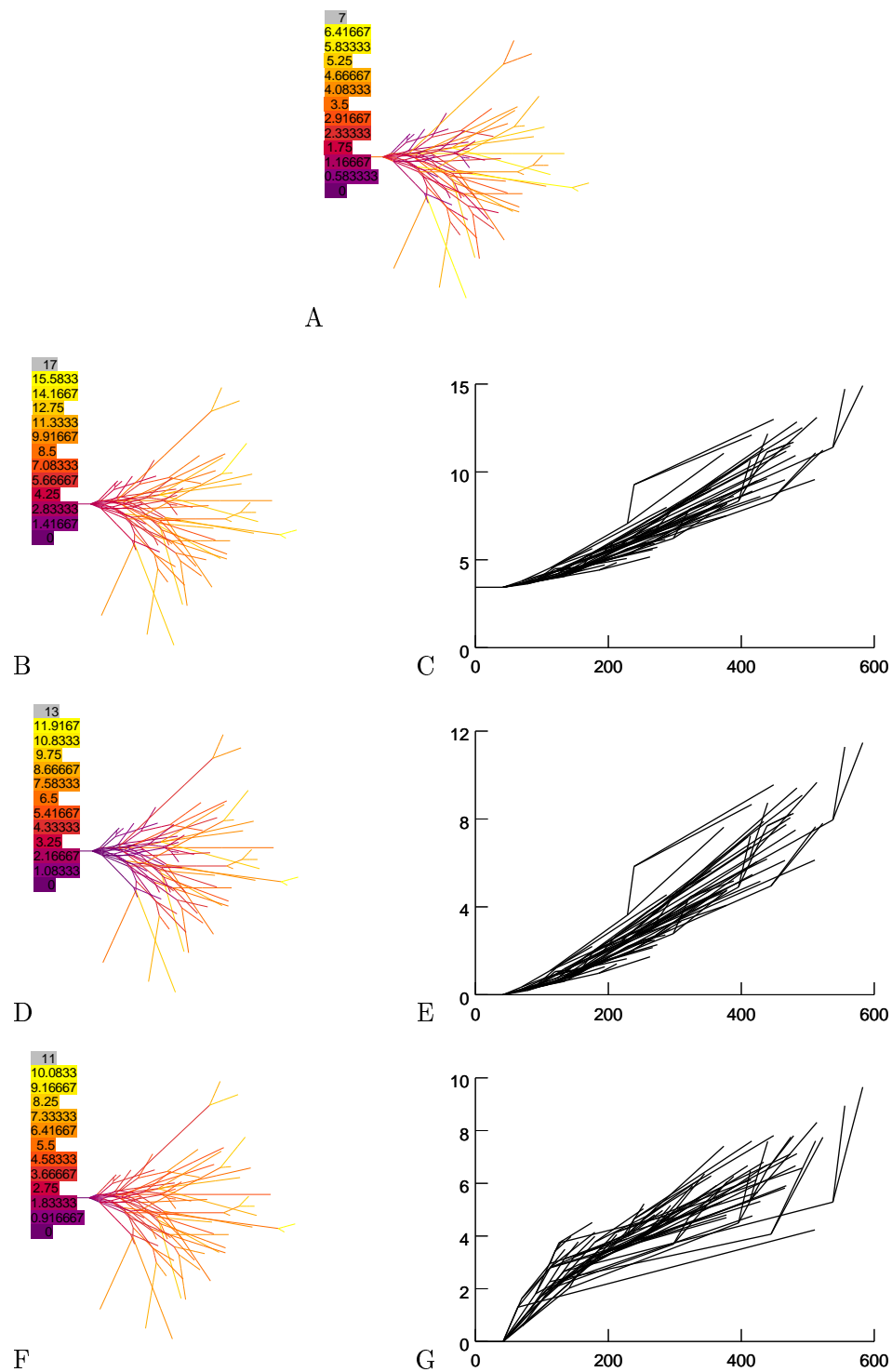
**Bild C.80:** Verzögerung pb2 134 u A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



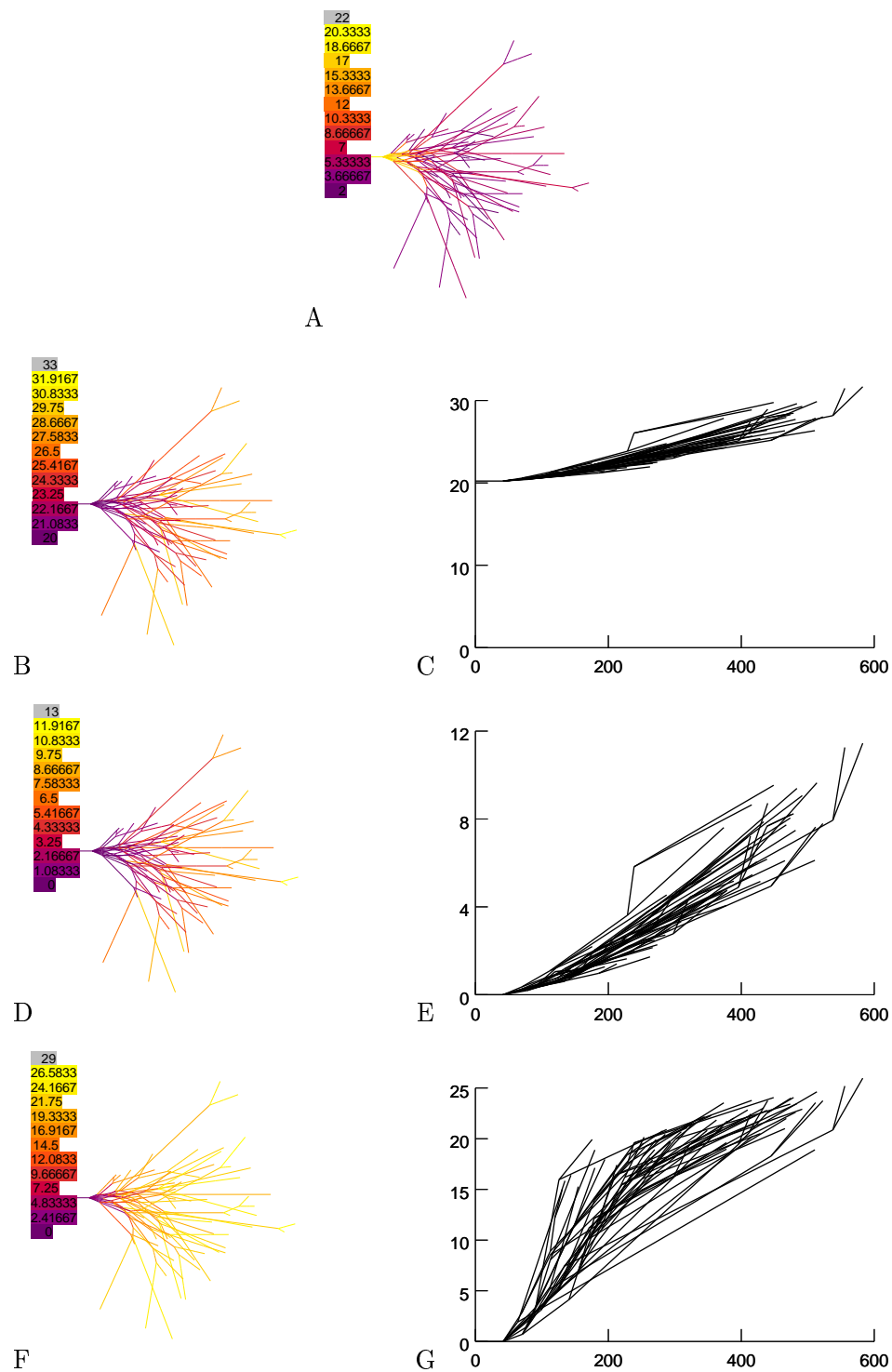
**Bild C.81:** Verzögerung pb2 112 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



**Bild C.82:** Verzögerung pb2 112 u A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



**Bild C.83:** Verzögerung pb2 164 A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)



**Bild C.84:** Verzögerung pb2 164 u A: Lokale Verzögerung (LD) B,C: Totale Verzögerung (TD) D,E: Dendritenbaumverzögerung (NDD) F,G: Ausbreitungsverzögerung (PD)

**Erklärung**

Ich versichere, daß ich die Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe.

Ort

Datum

Unterschrift